

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/037800 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 239/48, 239/47

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011661

(22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Oktober 2004 (12.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 49 423.5 16. Oktober 2003 (16.10.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

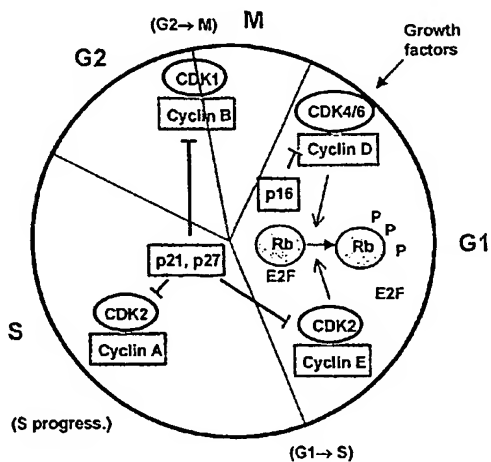
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LÜCKING, Ulrich [DE/DE]; Bergstrasse 62, 10115 Berlin (DE). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heeruferweg 7A, 13465 Berlin (DE). JAUTELAT, Rolf [DE/DE]; Driesener Strasse 1, 10439 Berlin (DE). SIEMEISTER, Gerhard [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

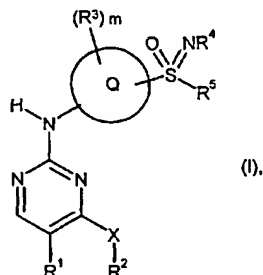
(54) Title: SULFOXIMINE-SUBSTITUTED PYRIMIDINES FOR USE AS CDK AND/OR VEGF INHIBITORS, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Bezeichnung: SULFOXIMINSUBSTITUIERTE PYRIMIDINE ALS CDK- UND/ODER VEGF-INHIBITOREN, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The present invention relates to the pyrimidine derivatives of formula (I), wherein Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, and m are defined as in the description, for use as inhibitors of cyclin-dependent kinases and VEGF receptor tyrosinkinases. The invention also relates to a method for producing the same and to the use of the inventive pyrimidines as drugs in the treatment of various diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel (I), in der Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, und m die in der Beschreibung enthaltenen Bedeutungen haben, als Inhibitoren von Zyklin-abhängigen Kinasen und VEGF Rezeptortyrosinkinase, deren Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.



WO 2005/037800 A1



PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), caraisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

SULFOXIMINSUBSTITUIERTE PYRIMIDINE ALS CDK- UND/ODER VEGF-INHITOREN, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft sulfoximinsubstituierte Pyrimidinderivate,  
5 deren Verfahren zur Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) sind eine Enzymfamilie, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt  
10 und somit ein besonders interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle darstellt. Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben, verwendet werden.

15 Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden, die spezifisch die Funktion von Endothelzellen regulieren, sind in entscheidender Weise an der physiologischen, wie auch der pathogenen Angiogenese beteiligt. Von besonderer Bedeutung ist hier das Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) / VEGF-Rezeptor System. In pathologischen Situationen, die mit einer  
20 verstärkten Neovaskularisation einhergehen, wie z.B. Tumorerkrankungen, wurde eine erhöhte Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren gefunden. Inhibitoren des VEGF/VEGF-Rezeptorsystems können die Ausbildung eines Blutgefäßsystems im Tumor inhibieren, damit den Tumor von der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung abscheiden und somit das  
25 Tumorwachstum inhibieren.

Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben wie beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder  
30 neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden unterschiedlichste Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise Bis(anilino)-pyrimidinderivate (WO 00/12486), 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/14375), Purine (WO 99/02162), 5-Cyano-Pyrimidine (WO 02/04429),

Anilinopyrimidine (WO 00/12486) und 2-Hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-Pyrimidine (WO 00/39101).

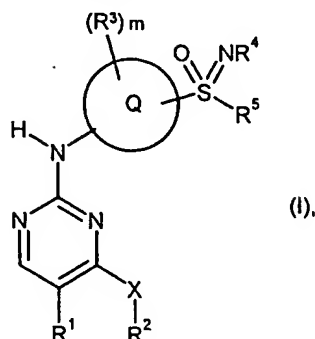
Insbesondere wurden in WO 02/096888 und WO 03/7076437 Pyrimidinderivate  
5 offenbart, die inhibitorische Wirkungen bezüglich CDKs aufweisen.  
Verbindungen, die eine Phenylsulfonamid-Gruppe enthalten sind als Inhibitoren  
der humanen Carboanhydrasen (insbes. Carboanhydrase-2) bekannt und  
werden als Diuretica u.a. zur Behandlung von Glaucom eingesetzt. Das  
Stickstoffatom und die Sauerstoffatome des Sulfonamids binden über  
10 Wasserstoffbrücken mit dem Zink<sup>2+</sup>-Ion und der Aminosäure Thr 199 im aktiven  
Zentrum Carboanhydrase-2 und blockieren dadurch deren enzymatische  
Funktion (A. Casini, F. Abbate, A. Scozzafava, C.T. Supuran, *Bioorganic. Med.  
Chem. L.* **2003**, 1, 2759.3). Eine Erhöhung der Spezifität der bekannten CDK-  
Inhibitoren durch Reduktion oder Elimination der inhibitorischen Eigenschaften  
15 hinsichtlich der Carboanhydrasen könnte zu einer Verbesserung der  
pharmakologischen Eigenschaften und einer Veränderung des  
Nebenwirkungsspektrums führen.

Sulfoximine sind wie beispielsweise sulfonimidoyl- modifizierte Triazole als  
20 Fungizide (H. Kawanishi, H. Morimoto, T. Nakano, T. Watanabe, K. Oda, K.  
Tsujiyama, *Heterocycles* **1998**, 49, 181) oder Arylalkylsulfoximine als Herbizide  
und Pestizide (Shell International Research, Ger. P. 2 129 678) als Wirkstoffe  
beschrieben.

25 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Verbindungen bereitzustellen, die  
verbesserte pharmazeutische Eigenschaften, insbesondere eine Reduzierung  
der Carboanhydrase-2-Inhibition, als die bereits bekannten CDK-Inhibitoren  
aufweisen.



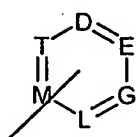
Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



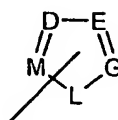
in der

Q

für die Gruppe



oder



5

D, E, G,

L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CN, Nitro oder für die Gruppe -COR<sup>8</sup> oder -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

10

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Amino, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Heteroaryl, Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> oder mit der Gruppe -R<sup>6</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und das Phenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann, und der Ring des C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyls und das C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl gegebenenfalls durch

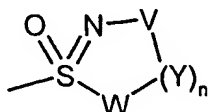
15

20

25

- ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und / oder durch ein oder mehrere -C(O)-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und / oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 5 X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)- steht,
- oder
- 10 X und R<sup>2</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,
- 15 R<sup>3</sup> für Hydroxy, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder für die Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht,
- m für 0 - 4 steht,
- 20 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, Trimethylsilanyl (TMS), tert.-Butyl-dimethylsilanyl (TBDMS), tert.-Butyl-diphenylsilanyl (TBDPS), Triethylsilanyl (TES) oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder mit der Gruppe -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, steht,
- 25 R<sup>5</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl steht,
- 30 oder

$R^*$  und  $R^*$  gemeinsam einen C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylring der Gruppe



bilden kann, wobei

- V, W und Y jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder
- 5 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes -CH<sub>2</sub>- steht, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy substituiert sein kann und/ oder
- 10 durch ein oder mehrere -C(O)- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
- gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
- R<sup>6</sup> für einen Heteroaryl oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring, der
- 15 gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, steht,
- R<sup>7</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
- 20 Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Aryl steht,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Benzoyl oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht,
- 25 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Dihydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, Heteroaryl oder für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CNHNH<sub>2</sub> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> stehen,
- oder
- 30 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-

- Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere –  
C(O)- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder  
gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im  
Ring enthalten sein können, steht und
- 5     n           für 1 – 6 steht,  
bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder  
Salze, nicht mehr in der Lage sind, Carboanhydrasen zu inhibieren,  
wobei sie gleichzeitig zyklin-abhängige Kinasen und VEGF-  
Rezeptortyrosinkinasen bereits im nanomolaren Bereich inhibieren und somit  
10 die Proliferation der Tumorzellen und/oder die Tumorangiogenese inhibieren  
können.

- Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie  
beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert.  
15 Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, zu verstehen.

- Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie  
beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy,  
Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy,  
20 Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

- Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl  
und Cycloheptyl zu verstehen.  
Heterocycloalkyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring,  
25 der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene  
Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält.  
Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyll,  
Azetidinyll, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyll, Dioxolanyl, Imidazolidinyll,  
Pyrrazolidinyll, Dioxanyl, Piperidinyll, Morpholinyll, Dithianyl, Thiomorpholinyll,  
30 Piperazinyll, Trithianyl, Chinuclidinyll etc.

Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche  
Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel

Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

- 5 Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

- Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.
- 10

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

15

- Unter Heteroaryl ist ein Heteroarylrest zu verstehen, der jeweils auch benzokondensiert sein kann. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Thia-4H-Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und deren benzokondensierte Derivate.
- 20

Unter Isomeren sind chemische Verbindungen der gleichen Summenformel aber unterschiedlicher chemischer Struktur zu verstehen. Man unterscheidet im allgemeinen Konstitutionsisomere und Stereoisomere.

25

Konstitutionsisomere besitzen die gleiche Summenformel, unterscheiden sich jedoch durch die Verknüpfungsweise ihrer Atome oder Atomgruppen. Hierzu zählen Funktionelle Isomere, Stellungsisomere, Tautomere oder Valenzisomere.

- 30 Stereoisomere haben grundsätzlich die gleiche Struktur (Konstitution) – und damit auch die gleiche Summenformel – unterscheiden sich aber durch die räumliche Anordnung der Atome.

Man unterscheidet im allgemeinen Konfigurationsisomere und

Konformationsisomere. Konfigurationsisomere sind Stereoisomere, die sich nur durch Bindungsbruch ineinander überführen lassen. Hierzu zählen Enantiomere, Diastereomere und E / Z (cis / trans) Isomere.

- 5 Enantiomere sind Stereoisomere, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten und keine Symmetrieebene aufweisen. Alle Stereoisomere, die keine Enantiomere sind, bezeichnet man als Diastereomere. Ein Spezialfall sind E / Z (cis / trans) Isomere an Doppelbindungen.

- Konformationsisomere sind Stereoisomere, die sich durch die Drehung von  
10 Einfachbindungen ineinander überführen lassen.

Zur Abgrenzung der Isomerie-Arten voneinander siehe auch die IUPAC Regeln  
Sektion E (Pure Appl. Chem. **45**, 11-30, 1976).

- 15 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-  
20 Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

25

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I)  
in der

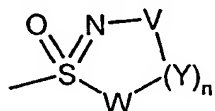
- Q für Aryl steht,  
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CN, Nitro oder für die  
30 Gruppe -COR<sup>8</sup> oder -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Amino, Cyano,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-

- C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Heteroaryl, Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> oder mit der Gruppe -R<sup>6</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und das Phenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann, und der Ring des C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyls und das C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und / oder durch ein oder mehrere -C(O)-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und / oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)-steht,
- oder
- X und R<sup>2</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,
- R<sup>3</sup> für Hydroxy, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder für die Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht,
- m für 0 - 4 steht,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, Trimethylsilanyl (TMS), tert.-Butyl-dimethylsilanyl (TBDMS), tert.-Butyl-diphenylsilanyl (TBDPS), Triethylsilanyl (TES) oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> steht

- oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder mit der Gruppe -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, steht,
- R<sup>5</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl steht,

10

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylring der Gruppe

bilden kann, wobei

- 15 V, W und Y jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes -CH<sub>2</sub>- steht, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy substituiert
- 20 sein kann und/ oder durch ein oder mehrere -C(O)- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
- 25 R<sup>6</sup> für einen Heteroaryl oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, steht,
- 30 R<sup>7</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder mit der Gruppe



- Trimethylsilanyl (TMS) oder  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Aryl steht,
- $R^8$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Benzoxo oder  $-NR^9R^{10}$  steht,
- 5  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Dihydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Phenyl, Heteroaryl oder für die Gruppe  $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ ,  $-CNHNH_2$  oder  $-NR^9R^{10}$  stehen,
- oder
- 10  $R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere  $-C(O)-$  Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
- 15 Ring enthalten sein können, steht und
- $n$  für 1 – 6 steht,
- bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze.
- 20 Besonders wirksam sind weiterhin solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der
- Q für Phenyl steht,
- $R^1$  für Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $CF_3$ , CN, Nitro oder für die Gruppe  $-COR^8$  oder  $-O-C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,
- 25  $R^2$  für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Amino, Cyano,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl,  $-C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $-NHC_1$ - $C_6$ -Alkyl, -
- 30  $N(C_1$ - $C_6$ -Alkyl) $_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyl,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-COR^8$ ,  $C_1$ - $C_6$ -AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl,  $-(CH_2)_n$ -Aryl,  $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n-R^8$ ,  $-(CH_2)_nPO_3(R^8)_2$  oder mit der Gruppe  $-R^6$  oder  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -

- Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und das Phenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann, und der Ring des C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyls und das C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und / oder durch ein oder mehrere -C(O)-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und / oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)-steht,
- oder
- 15 X und R<sup>2</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,
- R<sup>3</sup> für Hydroxy, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder für die Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder
- 20 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht,
- m für 0 - 2 steht,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, Trimethylsilanyl
- 25 (TMS), tert.-Butyl-dimethylsilanyl (TBDMS), tert.-Butyl-diphenylsilanyl (TBDPS), Triethylsilanyl (TES) oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder mit
- 30 der Gruppe -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, steht,

- R<sup>5</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl steht,
- 5 oder
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylring der Gruppe
- 
- bilden kann, wobei
- V, W und Y jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder
- 10 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes -CH<sub>2</sub>- steht, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy substituiert sein kann und/ oder
- 15 durch ein oder mehrere -C(O)- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
- gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
- R<sup>6</sup> für einen Heteroaryl oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring, der
- 20 gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, steht,
- R<sup>7</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
- 25 Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Aryl steht,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Benzoyl oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht,
- 30 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Dihydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

Phenyl, heteroaryl oder für die Gruppe  $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ ,  $-CNHNH_2$  oder  $-NR^9R^{10}$  stehen,

oder

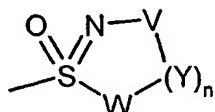
- 5  $R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere  $-C(O)-$  Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht und
- 10  $n$  für 1 – 6 steht,
- bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze.

Insbesondere sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirksam, in

15 der

- $Q$  für Phenyl steht,
- $R^1$  für Wasserstoff, Halogen, CN,  $NO_2$  oder  $CF_3$  steht,
- $R^2$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl oder mit
- 20 der Gruppe  $-COR^8$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl steht,
- $X$  für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe  $-NH-$  steht,
- $R^3$  für Halogen, Hydroxy oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder Hydroxy substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy
- 25 steht,
- $m$  für 0 - 2 steht,
- $R^4$  für Wasserstoff oder für die Gruppe  $NO_2$ ,  $-CO-R^8$ ,  $-SO_2R^7$  oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Hydroxy substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl steht,
- 30  $R^5$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl steht,
- oder

$R^4$  und  $R^9$  gemeinsam einen C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylring der Gruppe



bilden kann, wobei

- V, W und Y jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder
- 5 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes -CH<sub>2</sub>- steht, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy substituiert sein kann und/ oder
- 10 durch ein oder mehrere -C(O)- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
- gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
- R<sup>7</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
- 15 der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder steht,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, steht,
- 20 n für 1 steht,
- bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze.

- Besonders wirksam sind weiterhin solche Verbindungen der allgemeinen Formel
- 25 (I), in der
- Q für Phenyl steht,
- R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Halogen steht,
- R<sup>2</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder mit
- 30 der Gruppe -COR<sup>8</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl oder Aryl steht,

- X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- steht,  
 R<sup>3</sup> für Halogen oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht,  
 m für 0 - 2 steht,  
 5 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe NO<sub>2</sub>, -CO-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl steht,  
 R<sup>5</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl steht,  
 10 R<sup>7</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder steht,  
 R<sup>8</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert  
 15 sein kann, steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze.

- Besonders ausgewählte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind weiterhin  
 20 solche, in denen

- Q für Phenyl steht,  
 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Halogen steht,  
 R<sup>2</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Methyl, Methoxy, Ethinyl oder mit der Gruppe -  
 25 COH oder -COCH<sub>3</sub> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl oder Aryl steht,  
 X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- steht,  
 R<sup>3</sup> für Halogen, Methyl, Methoxy oder -CF<sub>3</sub> steht,  
 m für 0 - 2 steht,  
 30 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Methyl oder für die Gruppe NO<sub>2</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder -SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> steht,  
 R<sup>5</sup> für Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, -(CH<sub>2</sub>)-Cyclopropyl oder Hydroxyethyl steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen Zyklin-
- 5 abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie
- 10 Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie
- 15 Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

- Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine
- 20 Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie
- 25 sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

- Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische
- 30 Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA,

CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, dass sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Point", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluss der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. *et al.* (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Point" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluss ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).



- Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.
- Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Threonin- und Tyrosin-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriction Point" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzyklusses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, dass die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfasst die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. *Science* 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzyklusses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in

- Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten
- 5 Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).
- 10 Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, dass CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die
- 15 Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. *et al.* (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).
- 20 Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen ein Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in
- 25 den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht . Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren
- 30 Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. *et al.* (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr.*

- Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L. *et al.* (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent
- 5 kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387).

- Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden
- 10 diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die
- 15 pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.
- 20 Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in
- 25 polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

- Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet
- 30 werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel

Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

- 5 Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und  
10 ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

- 15 Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I inhibieren zum anderen auch Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden, die spezifisch die Funktion von Endothelzellen regulieren, inhibieren. Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden, die spezifisch die Funktion von Endothelzellen regulieren, sind in entscheidender Weise an der physiologischen, wie auch der pathogenen  
20 Angiogenese beteiligt. Von besonderer Bedeutung ist hier das VEGF/VEGF-Rezeptor System. In pathologischen Situationen die mit einer verstärkten Neovaskularisation einhergehen wurde eine erhöhte Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren gefunden. So exprimieren die meisten soliden Tumoren große Mengen an VEGF, und die  
25 Expression der VEGF-Rezeptoren ist vorzugsweise in den Endothelzellen, die in der Nähe der Tumoren liegen oder durch diese hindurchführen, deutlich erhöht (Plate et al., Cancer Res. 53, 5822-5827, 1993). Die Inaktivierung des VEGF/VEGF-Rezeptorsystems durch VEGF-neutralisierende Antikörper (Kim et al., Nature 362, 841-844, 1993), retrovirale Expression dominant-negativer  
30 VEGF-Rezeptorvarianten (Millauer et al., Nature 367, 576-579, 1994), rekomanter VEGF-neutralisierender Rezeptorvarianten (Goldman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 8795-8800, 1998), oder niedermolekularer Inhibitoren der VEGF-Rezeptortyrosinkinase (Fong et al., Cancer Res. 59, 99-106, 1999;

Wedge et al., Cancer Res. 60, 970-975, 2000; Wood et al., Cancer Res. 60, 2178-2189, 2000) resultierten in einem verringerten Tumorwachstum und einer verringerten Tumervaskularisierung. Somit ist die Hemmung der Angiogenese ein möglicher Behandlungsmodus für Tumorerkrankungen.

5

Erfindungsgemäße Verbindungen können dementsprechend entweder Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 $\beta$ ) und VEGF-Rezeptortyrosinkinasen oder Zyklin-abhängigen Kinasen oder VEGF-

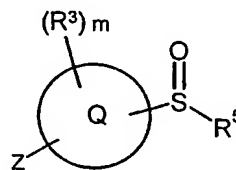
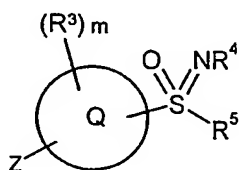
- 10 Rezeptortyrosinkinasen inhibieren. Diese Wirkungen tragen dazu bei, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können bei der Behandlung von Krebs, Angiofibroma, Arthritis, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, Crohn-Krankheit, Endometriose, fibrotische Erkrankungen,
- 15 Hämangioma, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen, sowie von Verletzungen des Nervengewebes, viralen Infektionen, zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von
- 20 mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis, wobei unter Krebs solide Tumoren, Tumor- oder Metastasenwachstum, Kaposi Sarkom, Morbus Hodgkin und Leukämie,
- 25 unter Arthritis, rheumatoide Arthritis, unter Augenerkrankungen, diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter fibrotische Erkrankungen, Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose,
- 30 unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Arteriosklerosen und Restenosen,

- unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie,  
 unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung,  
 5 amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung,  
 unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata,  
 und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder  
 10 C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

- Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (I) enthalten, sowie Arzneimittel mit  
 15 geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der  
 20 Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 $\beta$ ).

Die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise verwendeten Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (IIa) oder (IIb)



25

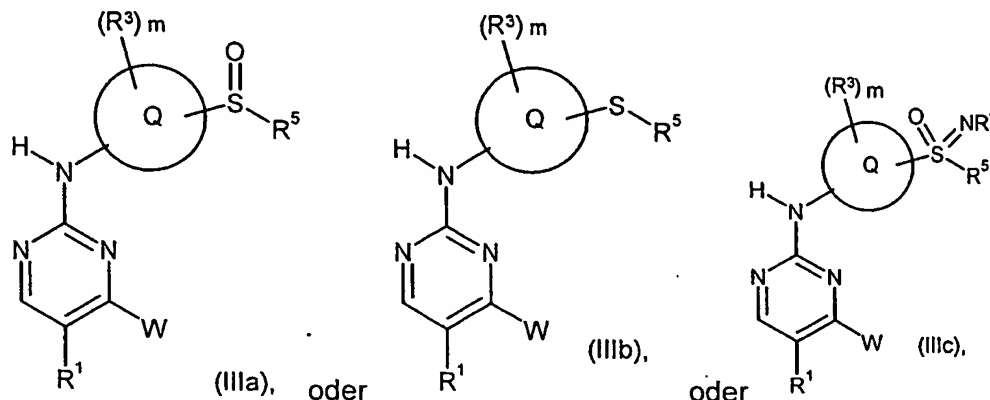
(IIa), oder

(IIb),

in der Z für  $\text{-NH}_2$  oder  $\text{NO}_2$  steht und m,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren,

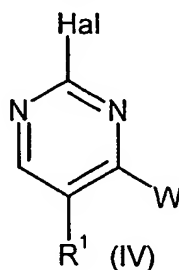
Diastereomeren, Enantiomeren und Salze als Zwischenprodukte sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ebenfalls vorzugsweise verwendeten Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IIIa), (IIIb) oder (IIIc)



- in der  $W$  für Halogen, Hydroxy oder  $X-R^2$  steht und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $m$  und  $X$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I).

- Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorzugsweise verwendeten Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV)



- in der  $Hal$  für Halogen,  $W$  für Halogen, Hydroxy oder  $X-R^2$  steht und  $R^1$ ,  $R^2$  und  $X$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.



Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen

- 5 Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

- 10 Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

## 15 Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Eine der wichtigsten Methoden der Darstellung von Sulfoximinen ist die Umsetzung eines Sulfoxides mit Stickstoffwasserstoffsäure, die in situ z.B. aus der Reaktion von Natriumazid und konz. Schwefelsäure erzeugt wird (M.

- 20 Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1, 1). Die Reaktion kann in einem organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, durchgeführt werden. Weitere Methoden zur Synthese von Sulfoximinen sind z.B. die Umsetzung von Sulfoxiden mit

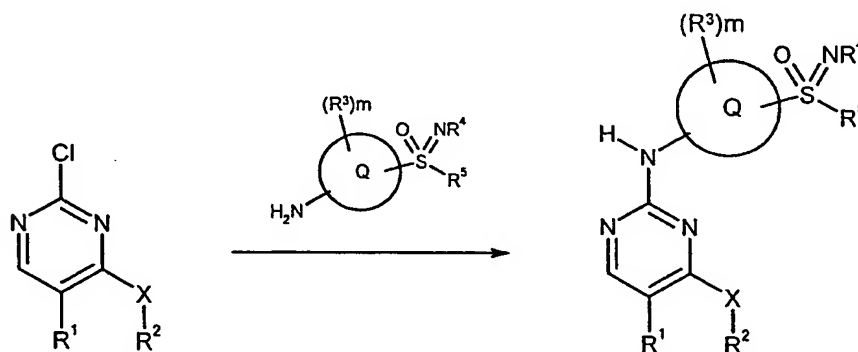
- a)  $\text{TsN}_3$  ((a) R. Tanaka, K. Yamabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 329;  
25 (b) H. Kwart, A.A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1959)).  
b) N-tosylimino phenyl iodinan und kat. Mengen Cu(I)triflat (J.F.K. Müller, P. Vogt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4805)  
c) Boc-Azid und kat. Mengen Eisen(II)chlorid (T. Bach, C. Korber, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5015) oder  
30 d) o-Mesitylensulfonylhydroxylamin (MSH) (C.R. Johnson, R.A. Kirchhoff, H.G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2458).  
e) [N-(2-(Trimethylsilyl)ethanesulfonyl)imino]phenyliodinane ( $\text{PhI}=\text{NSes}$ ) (S. Cren, T.C. Kinahan, C.L. Skinner and H. Tye, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2749).

- Sulfoximine besitzen in bezug auf Struktur und Konfiguration in der Regel eine hohe Stabilität (C. Bolm, J.P. Hildebrand, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 169). Diese Eigenschaften der funktionellen Gruppe erlauben oftmals auch drastische Reaktionsbedingungen und ermöglichen die einfache Derivatisierung der
- 5 Sulfoximine am Imin-Stickstoff und dem  $\alpha$ -Kohlenstoff. Enantiomerenreine Sulfoximine werden auch als Auxiliare in der diastereoselektiven Synthese verwendet ((a) S.G. Pyne, *Sulfur Reports* **1992**, *12*, 57; (b) C.R. Johnson, *Aldrichchimica Acta* **1985**, *18*, 3). Die Darstellung enantiomerenreiner Sulfoximine ist z.B. über die Racematspaltung mit enantiomerenreiner
- 10 Campher-10-sulfonsäure beschrieben ((a) C.R. Johnson, C.W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7418; (b) C.S. Shiner, A.H. Berks, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5543). Eine weitere Methode zur Darstellung optisch aktiver Sulfoximine besteht in der stereoselektiven Iminierung von optisch aktiven Sulfoxiden unter Verwendung von MSH ((a) C. Bolm, P. Müller, K. Harms, *Acta Chem. Scand.*
- 15 **1996**, *50*, 305; (b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239).

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese

20 Beispiele zu beschränken.

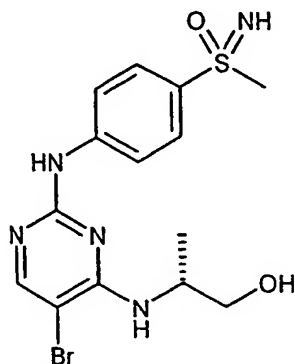
### Verfahrensvariante 1



25

Die Substituenten Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und m haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung.

**Bsp. 1.0) Herstellung von (RS)-S-[4-((5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



5

**Methode A**

- 40 mg (0,23 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methylsulfoximid und 62 mg  
10 (0,23 mmol) (R)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol werden  
unter Argon mit 0,5 ml 1-Butyl-3-Methyl-imidazoliumtetrafluoroborat  
(Übersichtsartikel zu ionischen Flüssigkeiten: a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**,  
99, 2071 b) H. Zhao, *Aldrichimica Acta* **2002**, 35, 75 c) M.J. Earle, K.R. Seddon,  
*ACS Symposium Series* **2002**, 819, 10) versetzt und 10 min bei  
15 Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 60 °C erwärmt und  
weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Man versetzt mit 0,08 ml einer 4  
molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und rührt 60 h bei 60 °C. Nach  
dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Essigester versetzt und 10  
min gerührt. Das organische Lösungsmittel wird dekantiert und der Rückstand in  
20 10 ml Methanol gelöst. Man versetzt mit 200 ml Essigester und wäscht  
anschließend mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung. Die organische Phase  
wird getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand  
wird chromatographisch (DCM / Ethanol 8 : 2) gereinigt. Man erhält 23 mg (0,06  
mmol, entsprechend 26 % d. Theorie) des Produktes.

25

**Methode B**

Eine Lösung von 267 mg (1,0 mmol) (R)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol in 2 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur zu 171 mg (1,0  
5 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methylsulfoximid in 1 ml Acetonitril gegeben.  
Der Ansatz wird mit 0,25 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in  
Dioxan versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird  
abgezogen und der verbleibende Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 8  
: 2) gereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wird abschliessend per HPLC gereinigt:

10 Säule: Luna C18(2) 5 $\mu$   
Länge x ID: 150 x 21,2 mm  
Eluenten: A = H<sub>2</sub>O, B = ACN, A / 0.5 g NH<sub>4</sub>Ac / l  
Fluß: 10,0 ml / min  
Gradient: 5  $\rightarrow$  100% B(5')-5  $\rightarrow$  100% B(30')+100%B(5')  
15 Detektor: PDA 214 nm  
Temperatur: 21 °C  
RT in min: 20,3

Man erhält 53 mg (0,13 mmol, entsprechend 13% d. Theorie) des Produktes.

20

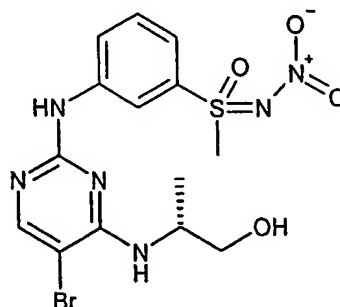
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).

MS: 400 (ES).

25

**Bsp. 1.1) Herstellung von (RS)-S-[3-((5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl]-S-methyl-N-nitrosulfoximid**

5



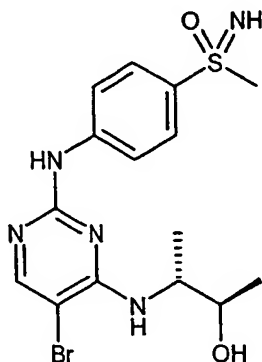
- Eine Lösung von 37 mg (0,17 mmol) (RS)-S-(3-Aminophenyl)-S-methyl-N-nitrosulfoximid in 3 ml Acetonitril wird mit 91 mg (0,34 mmol) (R)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol und 0,06 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Es werden weitere 0,05 ml der 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben und weitere 6 h refluxiert. Nach DC Kontrolle wird erneut mit 92 mg (0,34 mmol) (R)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol versetzt und über Nacht refluxiert. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung basisch gestellt und gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 95 : 5) gereinigt.
- Man erhält 24 mg (0,05 mmol, entsprechend 32 % d. Theorie) des Produktes (Diastereomere A / B 1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.85 (s, 2H, A+B), 8.73 (m, 1H, A), 8.69 (m, 1H, B), 8.11 (s, 1H, A), 8.10 (s, 1H, B), 7.92 (m, 2H, A+B), 7.58 (m, 4H, A+B), 6.40 (m, 2H, A+B), 4.86 (t, 2H, A+B), 4.32 (m, 2H, A+B), 3.68 (s, 3H, A), 3.66 (s, 3H, B), 3.55 (m, 4H, A+B), 1.23 (d, 3H, A), 1.21 (d, 3H, B).

MS: 445 (ES).

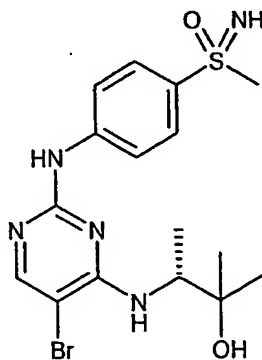
In analoger Verfahrensweise zu den oben beschriebenen Verfahrensvarianten werden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

**Bsp. 1.2) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



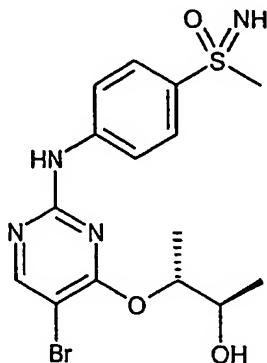
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 6.14 (d, 1H), 5.02 (br, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.09 (d, 3H).  
MS: 414 (ES).

**Bsp. 1.3) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.72 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.19 (m, 9H).  
MS: 428 (ES).

**Bsp. 1.4) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropoxy]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



5

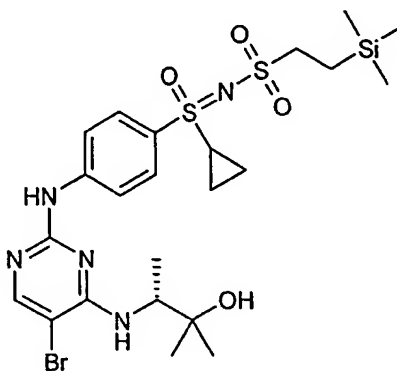
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.12 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

MS: 415 (ES).

10

**Bsp. 1.5) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-cyclopropyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**

5



95 mg (0,32 mmol) (R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]-2-methyl-butan-  
 10 2-ol werden in 2 ml Acetonitril gelöst und mit 116 mg (0,32 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-cyclopropyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid versetzt. Nach Zugabe von 0,08 ml einer ca. 4N Lösung von HCl in Dioxan und 0,08 ml Wasser wird die Mischung in einem geschlossenen Gefäß 16 Stunden auf 75 °C erwärmt. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat durch Flash-Chromatografie  
 15 (Dichlormethan – Dichlormethan/Ethanol 95:5, 15 ml/min) aufgetrennt. Die Fraktionen 43-51 min enthalten 50 mg (25 % d. Th.) des gewünschten Produktes.

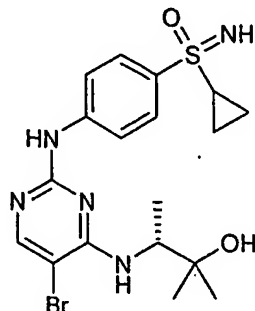
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.91 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 6.14 (d,  
 20 1H), 4.87 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.37-1.00 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).  
 MS: 618/620 (100 %, ES).



Bsp. 1.6) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-cyclopropyl-sulfoximid

Methode C

5

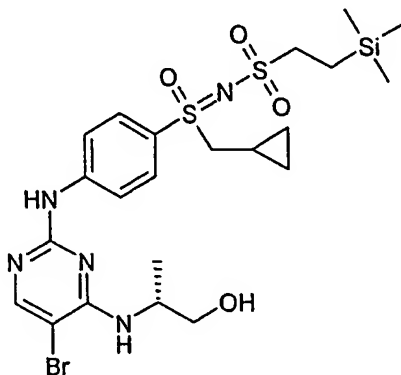


- 10 50 mg (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-cyclopropyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid werden in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,3 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Die Mischung wird 3 Tage bei 50 °C gerührt und durch Flash-
- 15 Chromatografie (Dichlormethan – Dichlormethan/Ethanol 9:1) gereinigt. Man erhält 10 mg (28 % d. Th.) des Produktes.

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.40-1.00 (m, 4H),
- 20 1.20 (s, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.15 (s, 3H).
- MS: 454/456 (20 %, ES).

- In analoger Verfahrensweise zu den vorbeschriebenen Verfahrensvarianten
- 25 werden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt.

**Bsp. 1.7) Herstellung von (RS)-S-[4-{{5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino}phenyl]-S-(cyclopropylmethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**



5

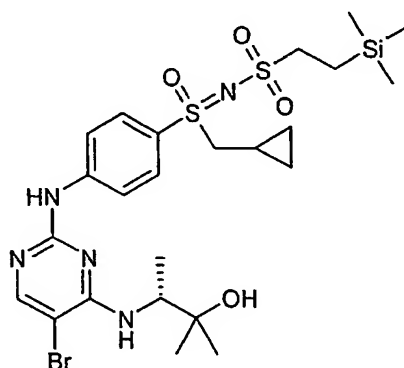
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 5.58 (s br, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.12 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)

MS: 604/606 (100 %, ES).

Schmp.: 195 °C (Zers.).

**Bsp. 1.8) Herstellung von (RS)-S-[4-{{5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino}phenyl]-S-(cyclopropylmethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**

15

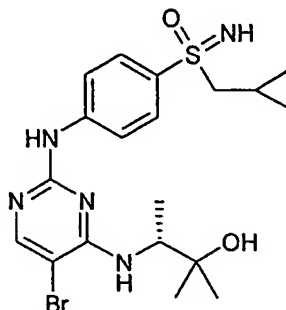


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.93 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 6.14 (d, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.64 (d, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (d,

3H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.13 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

MS: 632/634 (40 %, ES).

- 5 **Bsp. 1.9) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-(cyclopropylmethyl)sulfoximid**

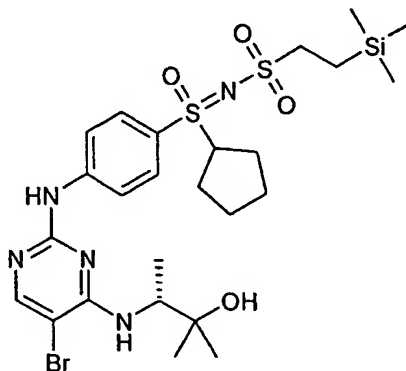


10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

15

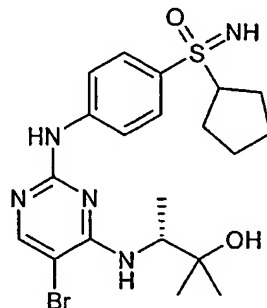
Bsp. 1.10) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-cyclopentyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid



5

Schmp.: 200-201 °C.

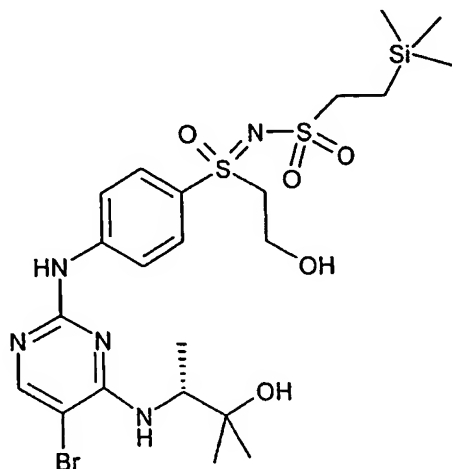
10 Bsp. 1.11) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-cyclopentyl-sulfoximid



15

Schmp.: 194-196 °C.

**1.12) Herstellung von (RS)-S-[4-{{5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino}phenyl]-S-(2-hydroxyethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**



5

Eine Lösung von 200 mg (0,55 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-(2-hydroxyethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid

in 2 ml Acetonitril und 0,5 ml Wasser wird mit 0,17 ml einer 4 N Lösung von HCl

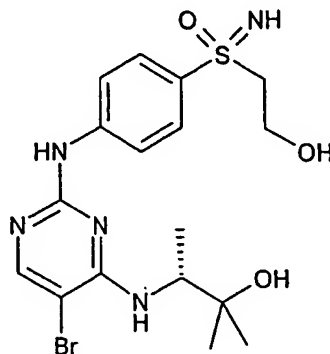
10 in Dioxan versetzt. Man gibt 198 mg (0,67 mmol) (R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]-2-methyl-butan-2-ol in 1,5 ml Acetonitril hinzu, und der Ansatz wird 20 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der verbleibende Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 9 : 1)

15 gereinigt. Man erhält 148 mg (0,24 mmol, entsprechend 44 % d. Theorie) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.21 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.20 (m, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

20

**Bsp. 1.13) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-(2-hydroxyethyl)-sulfoximid**



5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.17 (m, 9H).

10

Das erhaltene Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die reinen Diastereomere gespalten:

Säule: Chiralpak AD 20 $\mu$

Länge x ID: 250 x 60 mm

15 Eluenten: Hexan / Ethanol 70 : 30

Fluss: 80 ml / min

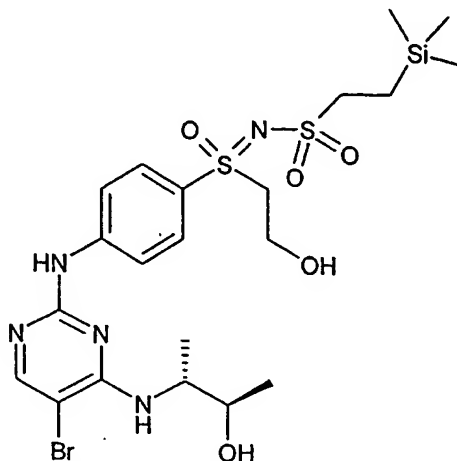
Detektor: UV 300nm

Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 23,41; Diastereomer 1 (Bsp.1.14)

20 54,16; Diastereomer 2 (Bsp.1.15)

1.10) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methyl-propyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-(2-hydroxyethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid

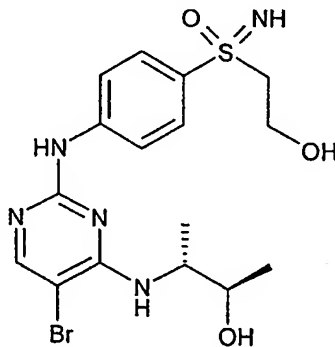


5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.76 (m, 5H), 2.90 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

10

1.17) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methyl-propyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]- S-(2-hydroxyethyl)sulfoximid



15

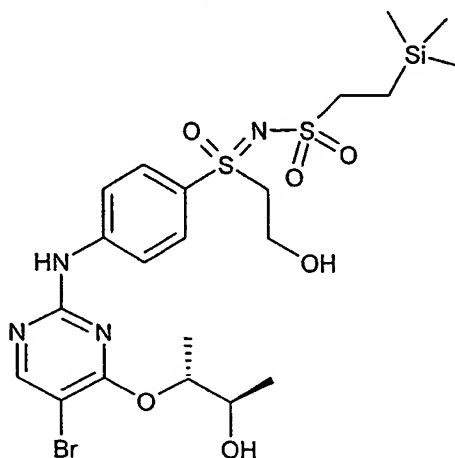
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.85 (tr, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 1.08 (d, 3H).

MS: 444 (ES).

Das erhaltene Diastereomergemisch wird mittels präoperativer HPLC in die reinen Diastereomere gespalten:

- Säule: Chiralpak AD-H 5 $\mu$
- 5 Länge x ID: 250 x 20 mm
- Eluenten: A: Hexan, C: Ethanol
- Fluss: 10 ml / min
- Gradient: Isokratisch 50 % C
- Detektor: UV 300nm
- 10 Temperatur: Raumtemperatur
- RT in min: 13,1; Diastereomer 1 (Bsp.1.18)
- 18,9; Diastereomer 2 (Bsp.1.19)

- 1.20) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methyl-propoxy]pyrimidin-2-yl} amino)phenyl]-S-(2-hydroxyethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid
- 15



20

Eine Lösung von 205 mg (0,56 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-(2-hydroxyethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid in 2 ml Acetonitril wird mit 0,15 ml eine 4 N Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Man gibt 175 mg (0,62 mmol) (2R, 3R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-butan-2-ol in 2 ml



Acetonitril hinzu und rührt den Ansatz 24 Stunden bei 70 °C . Anschließend wird weitere 24 h bei 85 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der verbleibende Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 9 : 1) gereinigt. Man erhält 110 mg (0,18 mmol, entsprechend 32 % d. Theorie) des Produktes.

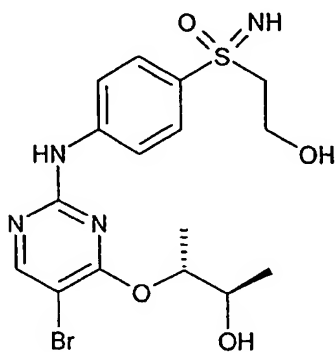
5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.31 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 3.75 (m, 5H), 2.90 (m, 2H), 1.32 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

MS: 609 (ES).

10

**1.21) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methyl-propoxy]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-(2-hydroxyethyl)sulfoximid**



15

Säule: Kromasil C8 5 $\mu$

Länge x ID: 125 x 20 mm

20 Eluenten: A: H<sub>2</sub>O + 0,1 % NH<sub>3</sub>, B: ACN

Fluss: 15 ml / min

Gradient: 24->38%B(10')->95(1')

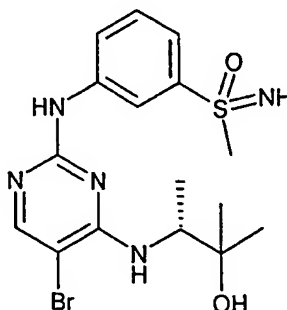
Detektor: UV 300nm

Temperatur: Raumtemperatur

25 RT in min: 10,9

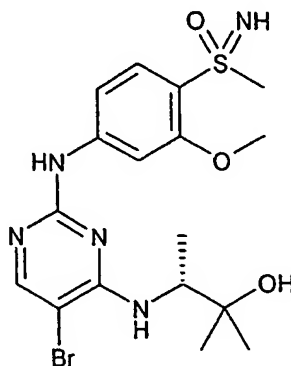
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10,10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.85 (tr, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.28 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).

**Bsp. 1.22) Herstellung von (RS)-S-[3-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



- 10 127 mg (0,43 mmol) (R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]-2-methyl-butan-2-ol in 1 ml Acetonitril werden zu 74 mg (0,43 mmol) (RS)-S-(3-Aminophenyl)-S-methylsulfoximid in 0,5 ml Acetonitril gegeben. Es wird mit 0,1 ml einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan versetzt und der Ansatz über Nacht refluxiert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der verbleibende Rückstand
- 15 chromatographisch (DCM / EtOH 9 : 1) gereinigt. Man erhält 37 mg (0,09 mmol, entsprechend 20 % d. Theorie) des Produktes.
- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.65 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 4.82 (br, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.18 (m, 9H).
- 20 MS: 428 (ES).

**Bsp. 1.23) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methoxyphenyl]-S-methylsulfoximid**



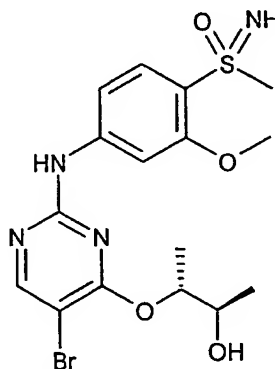
5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.32 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.15 (m, 9H).  
MS: 458 (ES).

10

**Bsp. 1.24) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropoxy]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methoxyphenyl]-S-methylsulfoximid**

15



20 220 mg (1,1 mmol) (RS)-S-(4-Amino-2-methoxyphenyl)-S-methylsulfoximid  
und 280 mg (1,0 mmol) (2R, 3R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-butan-2-

ol in 10 ml Acetonitril werden mit 0,28 ml einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Man versetzt mit 1 ml einer Lösung von n-Butanol / Methanol (9:1) und rührt weitere 5 Tage unter Rückfluss.

Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand chromatographisch (DCM /

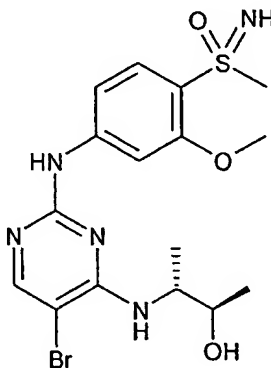
- 5 Ethanol 8 :2) gereinigt. Man erhält 36 mg (0,1 mmol, entsprechend 8 % d. Theorie) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.81 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.15 (s, 3H),  
10 1.25 (m, 3H), 1.10 (m, 3H).

MS: 445 (ES).

**Bsp. 1.25) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-2-methoxyphenyl]-S-**

- 15 methylsulfoximid



- 20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.37 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.07 (d, 3H).

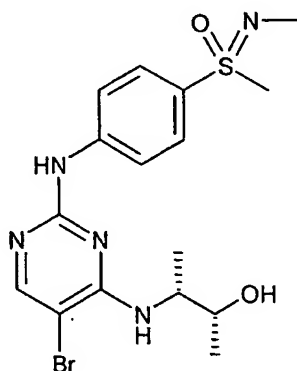
MS: 444 (ES).

- 25 Das erhaltene Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die reinen Diastereomere gespalten:

- Säule: Chiralpak AD 20 $\mu$   
Länge x ID: 250 x 60 mm  
Eluenten: A = Hexan, B = Ethanol  
Fluss: 80 ml / min  
5 Gradient: Isokratisch 50% B  
Detektor: UV 280nm  
Temperatur: Raumtemperatur  
RT in min: 20,3; Diastereomer 1 (Bsp.1.26)  
34,8; Diastereomer 2 (Bsp.1.27)

10

**Bsp. 1.28) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-N,S-dimethyl-sulfoximid**



15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.12 (d, 3H).

20 MS: 428 (ES)

Das erhaltene Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die reinen Diastereomere gespalten:

- Säule: Chiralpak AD-H 5 $\mu$   
25 Länge x ID: 250 x 4,6 mm  
Eluenten: A = Hexan, B = Ethanol A / 0,1% DEA  
Fluss: 15 ml / min

Gradient: Isokratisch 15% B

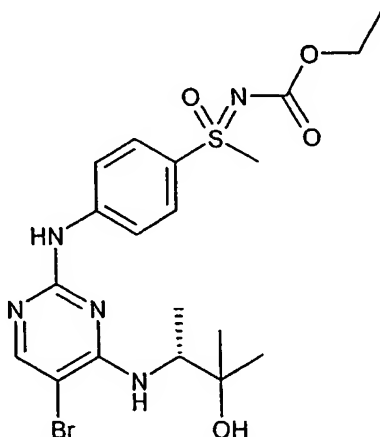
Detektor: UV 300nm

Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 25,45; Diastereomer 1 (Bsp.1.29)

5 29,32; Diastereomer 2 (Bsp.1.30)

Bsp. 1.31) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-  
10 dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-  
S-methylsulfoximid

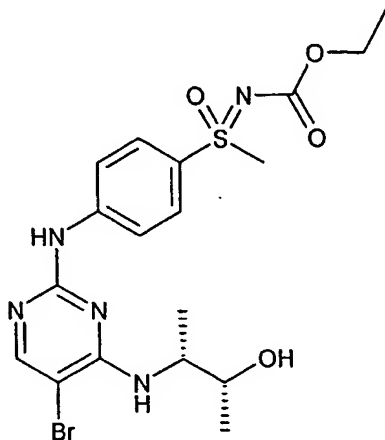


15

600 mg (2,48 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-N-(ethoxycarbonyl)-  
S-methylsulfoximid und 610 mg (2,07 mmol) (R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-  
yl)amino]-2-methyl-butan-2-ol in 8 ml Acetonitril werden mit 0,52 ml Wasser und  
0,52 ml einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Der Ansatz wird 24  
20 Stunden bei 60 °C gerührt und anschließend eingeeengt. Der verbleibende  
Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 8 : 2) gereinigt. Man erhält  
649 mg (1,30 mmol, entsprechend 53 % d. Theorie) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 6.39  
25 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.10 (m, 12H).

**Bsp. 1.32) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid**

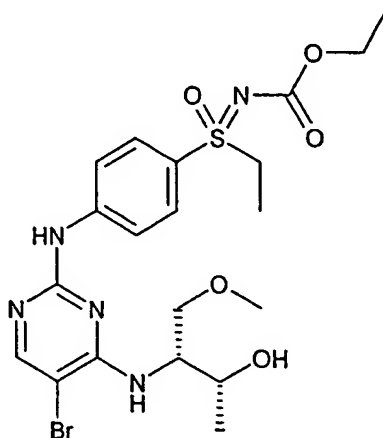


5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 6.18 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.08 (m, 6H).

10

**Bsp. 1.33) Herstellung von (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(methoxymethyl)propyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-N-(ethoxycarbonyl)-S-ethylsulfoximid**

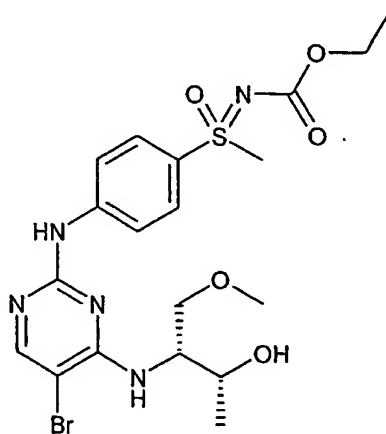


5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.92 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.08 (m, 9H).

10

**Bsp. 1.34) Herstellung von (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(methoxymethyl)propyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid**



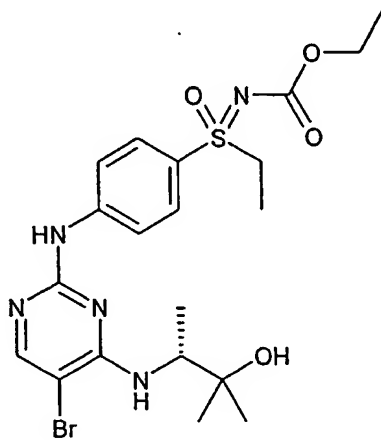
15



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.91 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.10 (m, 6H).

5

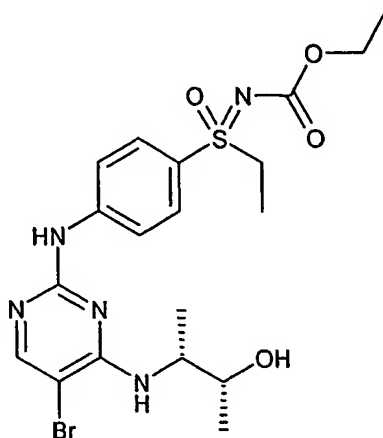
Bsp. 1.35) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-ethylsulfoximid



10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.54 (q, 2H), 1.15 (m, 15H).

**Bsp. 1.36) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-ethylsulfoximid**

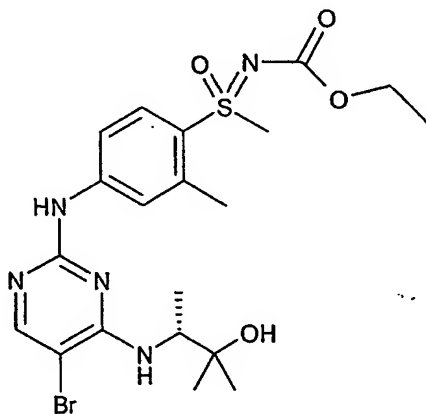


5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 9.92 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (q, 2H), 1.23 (d, 3H), 1.10 (m, 9H).

10

**Bsp. 1.37) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methylphenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid**

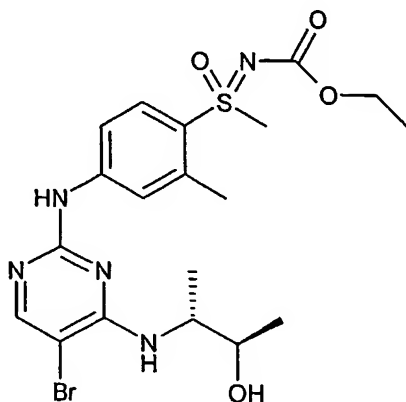


15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 6.22 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (q, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.15 (m, 12H).

MS: 514 (ES).

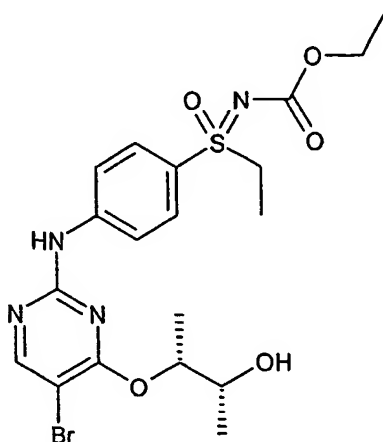
- 5 Bsp. 1.38) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methylphenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid



10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (m, 3H), 6.33 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.08 (m, 6H).

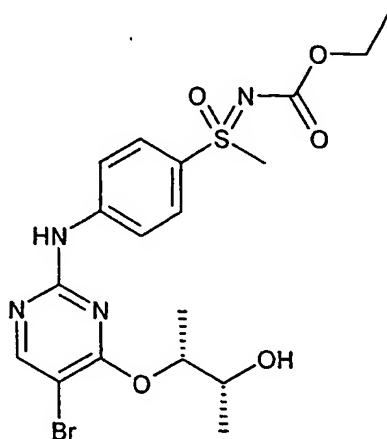
**Bsp. 1.39) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methylpropoxy]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl]-*N*-(ethoxycarbonyl)-S-ethylsulfoximid**



5

- 128 mg (0,51 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-*N*-(ethoxycarbonyl)-S-ethylsulfoximid und 150 mg (0,53 mmol) (2*R*, 3*R*)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-butan-2-ol in 2 ml Acetonitril werden mit 0,12 ml einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Der Ansatz wird 2 Tage bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 95 : 5) gereinigt. Man erhält 43 mg (0,09 mmol, entsprechend 17 % d. Theorie) des Produktes.
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.53 (q, 2H), 1.30 (d, 3H), 1.10 (m, 9H).

**Bsp. 1.40) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropoxy]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid**



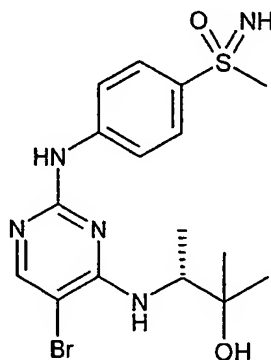
5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.24 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.11 (m, 6H).

#### 10 Methode D

**Bsp. 1.41/1.42) Herstellung und Auftrennung in die Diastereomeren von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid (Bsp. 1.3)**

15



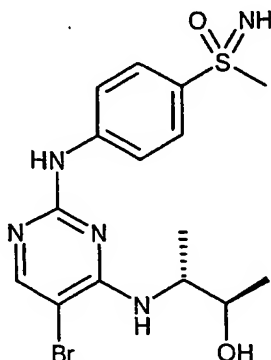
- 1,65 g (3,30 mmol) (*RS*)-*S*-[4-({5-Brom-4-[(*R*)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-*N*-(ethoxycarbonyl)-*S*-methylsulfoximid in 6,5 ml Ethanol werden mit 19,1 ml (6,69 mmol) einer 0,35 molaren Lösung von NaOEt in Ethanol versetzt und 5 Stunden unter Rückfluss
- 5 gerührt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in eine gesättigte NaCl Lösung gegeben. Es wird mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 9 : 1) gereinigt. Man erhält 0,95 g (2,22 mmol, entsprechend 67 %
- 10 d. Theorie) des Produktes.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Bsp. 1.3. aus Verfahrensvariante 1, Methode A überein.

- 15 Das Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die Diastereomere gespalten:
- Säule: Chiralpak OJ 20 $\mu$
- Länge x ID: 290 x 50,8 mm
- Eluenten: A = Hexan + 0,1% DEA, B = Ethanol
- 20 Fluss: 80 ml / min
- Gradient: Isokratisch 15% B
- Detektor: UV 300nm
- Temperatur: Raumtemperatur
- RT in min: 29,4; Diastereomer 1 (Bsp.1.41)
- 25 37,1; Diastereomer 2 (Bsp.1.42)

In analoger Weise werden hergestellt:

**Bsp. 1.43/1.44) Herstellung und Auftrennung in die Diastereomeren von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid (Bsp. 1.2)**



5

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Bsp. 1.2 aus Verfahrensvariante 1, Methode A überein.

- 10 Das Diastereomerengemisch wird mittels präparativer HPLC in die Diastereomere gespalten:

Säule: Chiralpak OJ 20 $\mu$

Länge x ID: 290 x 50,8 mm

Eluenten: A = Hexan + 0,1% DEA, B = Ethanol

- 15 Fluss: 80 ml / min

Gradient: Isokratisch 15% B

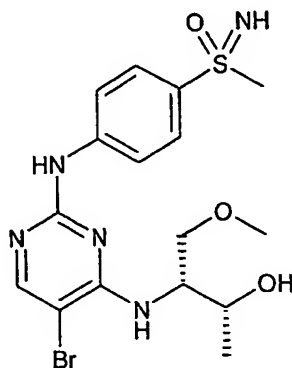
Detektor: UV 280nm

Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 44,6; Diastereomer 1 (Bsp.1.43)

- 20 57,3; Diastereomer 2 (Bsp.1.44)

**Bsp. 1.45) Herstellung von (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(methoxymethyl)-propyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-S-methylsulfoximid**



5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 5.12 (br, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

10

Das Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die Diastereomere gespalten:

Säule: Chiralcel OJ 20 $\mu$

Länge x ID: 290 x 50,8 mm

15 Eluenten: Hexan / Ethanol 80 : 20

Fluss: 80,0 ml / min

Detektor: UV 300 nm

Temperatur: Raumtemperatur

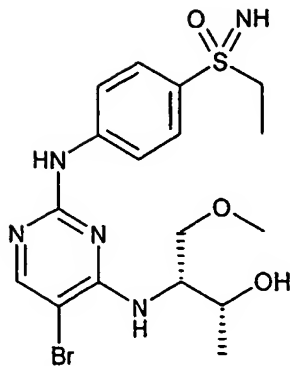
RT in min: 47,55 : Diastereomer 1 (Bsp. 1.46)

20 61,02 : Diastereomer 2 (Bsp. 1.47)

**Bsp. 1.48) Herstellung von (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(methoxymethyl)-propyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-S-**

25 ethylsulfoximid





<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (q, 5 2H), 1.07 (m, 6H).

Das Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die Diastereomere gespalten:

Säule: Chiralcel OJ 20 $\mu$

10 Länge x ID: 290 x 50,8 mm

Eluenten: Hexan : Ethanol 80 : 20

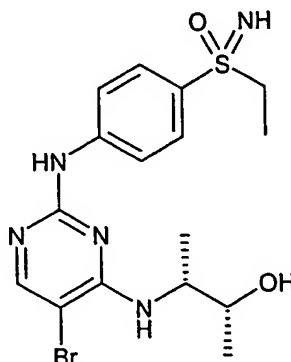
Fluss: 80 ml / min

Detektor: UV 300 nm

Temperatur: Raumtemperatur

15 RT in min: **45,5 : Diastereomer 1 (Bsp. 1.49)**  
**53,1 : Diastereomer 2 (Bsp. 1.50)**

**Bsp. 1.51) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-ethylsulfoximid**



- 5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.03 (q, 2H), 1.22 (d, 3H), 1.10 (m, 6H).

Das Diastereomeregemisch wird mittels präoperativer HPLC in die

- 10 Diastereomere gespalten:

Säule: Chiracel OJ 20 $\mu$

Länge x ID: 250 x 50,8 mm

Eluenten: A: Hexan + 0,1% DEA; B: Ethanol

Fluss: 80 ml / min

- 15 Gradient: Isokratisch 15% B

Detektor: UV 300 nm

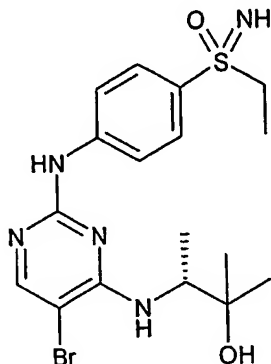
Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 34,0 : Diastereomer 1 (Bsp. 1.52)

43,7 : Diastereomer 2 (Bsp. 1.53)

20

**Bsp. 1.54) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-ethylsulfoximid**



5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 6.09 (d, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.06 (q, 2H), 1.15 (m, 12H).

Das Diastereomergemisch wird mittels präoperativer HPLC in die

10 Diastereomere gespalten:

Säule: Chiralpak AD 20 $\mu$

Länge x ID: 250 x 60 mm .

Eluenten: Hexan / 2-Propanol 80 : 20

Fluss: 80 / 100 ml/min

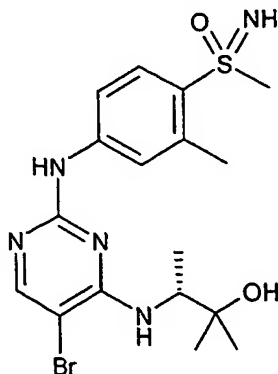
15 Detektor: UV 280 nm

Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 222,2 : Diastereomer 1 (Bsp. 1.55)

249,8 : Diastereomer 2 (Bsp. 1.56)

**Bsp. 1.57) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methylphenyl]-S-methylsulfoximid**



5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.2 (m, 9H).

MS: 442 (ES).

- 10 Das Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die Diastereomere gespalten:

Säule: Chiralpak AS 20 $\mu$

Länge x ID: 250 x 50,8 mm

Eluenten: A = Hexan, B = Ethanol

- 15 Fluss: 80 ml / min

Gradient: Isokratisch 15% B

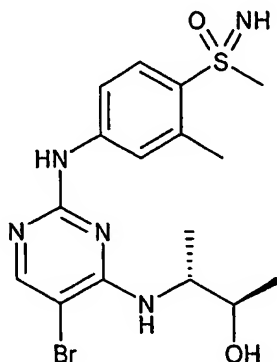
Detektor: UV 300nm

Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 18,96; Diastereomer 1 (Bsp.1.58)

- 20 21,56; Diastereomer 2 (Bsp.1.59)

**Bsp. 1.60) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methylphenyl]-S-methylsulfoximid**



5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.10 (d, 3H).

- 10 Das Diastereomergemisch wird mittels präoperativer HPLC in die Diastereomere gespalten:

Säule: Chiralpak AD 20 $\mu$

Länge x ID: 250 x 50,8 mm

Eluenten: A: Hexan + 0,1 % DEA, B: Ethanol

- 15 Fluss: 80 ml / min

Gradient: Isokratisch 25%B

Detektor: UV 280nm

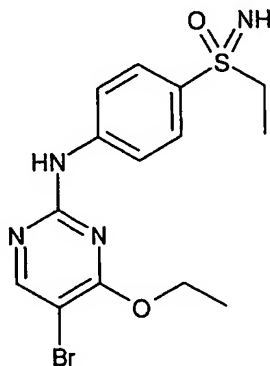
Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 104, Diastereomer 1 (Bsp. 1.61)

- 20 124, Diastereomer 2 (Bsp. 1.62)

25

**Bsp. 1.63) Herstellung von (RS)-S-[4-[(5-Brom-4-ethoxypyrimidin-2-yl)amino]phenyl]-S-ethylsulfoximid**

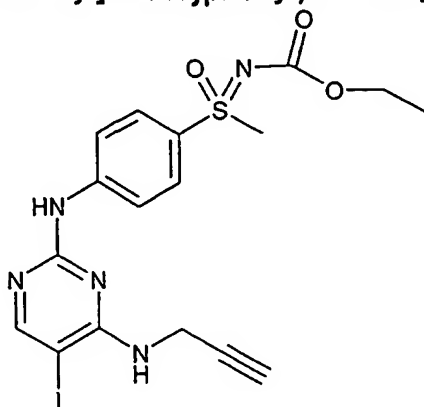


5

- 28 mg (0,056 mmol) (RS)-S-[4-[(5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropoxy]pyrimidin-2-yl)amino]phenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-  
10 S-methylsulfoximid in 0,11 ml Ethanol werden mit 0,32 ml (0,113 mmol) einer 0,35 molaren Lösung von NaOEt in Ethanol versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in eine gesättigte NaCl Lösung gegeben. Es wird mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),  
15 filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 85 : 15) gereinigt. Man erhält 9 mg (0,023 mmol, entsprechend 42 % d. Theorie) des Produktes.

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 4.49  
20 (q, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.07 (q, 2H), 1.40 (tr, 3H), 1.04 (tr, 3H).  
MS: 385 (ES).

**Bsp. 1.64) Herstellung von (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-(4-{[5-iod-4-(prop-2-in-1-ylamino)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximid**



5

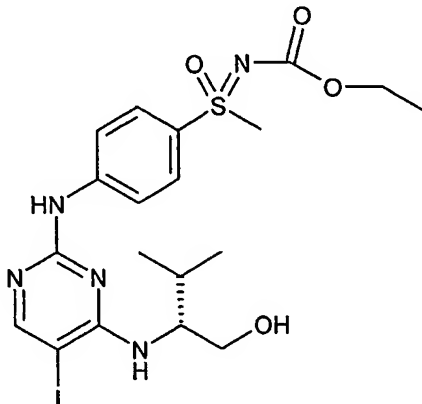
400 mg (1,65 mmol) (2-Chlor-5-iodpyrimidin-4-yl)-prop-2-in-1-yl-amin und 630 mg (2,15 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid in 7 ml Acetonitril werden mit 0,6 ml einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan und 1 ml Wasser versetzt. Der Ansatz wird 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der verbleibende Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 9 : 1) gereinigt. Man erhält 279 mg (0,56 mmol, entsprechend 54 % d. Theorie) des Produktes.

10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.19 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.59 (br, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.88 (q, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.18 (br, 1H), 1.10 (tr, 3H).  
MS: 500 (ES).

15

**Bsp. 1.65) Herstellung von (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-{4-[(4-[(R)-[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino}-5-iodpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methylsulfoximid**



5

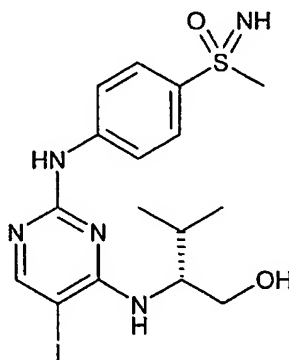
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 5.89 (d, 1H), 4.85 (tr, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.92 (q, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.10 (tr, 3H), 0.95 (dd, 6H).

10

MS: 548 (ES)

**Bsp. 1.66) Herstellung von (RS)-S-{4-[(4-[(R)-[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino}-5-iodpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methylsulfoximid**

15

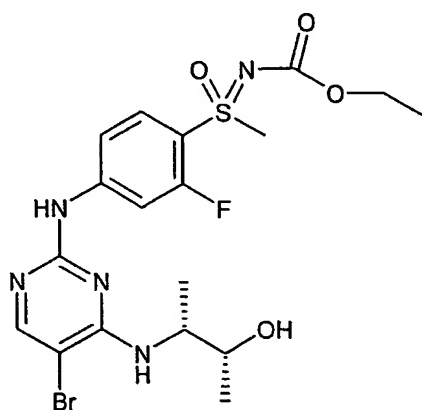


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 5.87 (d, 1H), 4.86 (tr, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.94 (m, 6H).

20



- 5 Bsp. 1.67) Herstellung von Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-  
(2-hydroxy-1-methylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino}-2-fluorphenyl)-  
N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid



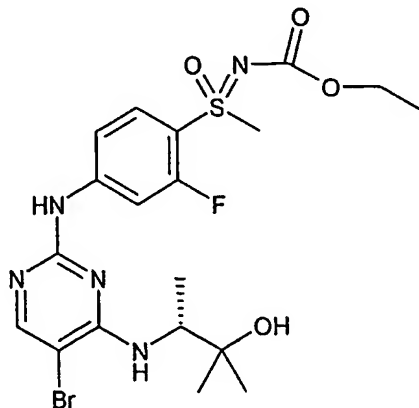
10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.03 (br, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.09 (m, 6H).

MS: 504 (ES).

15

**Bsp. 1.68) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-fluorphenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid**



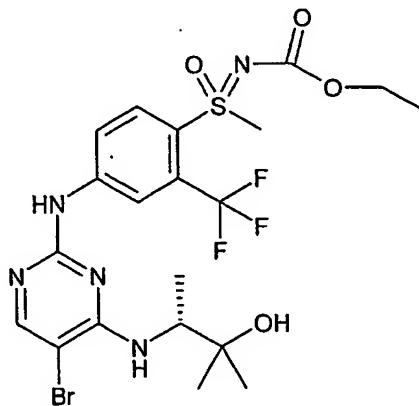
5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.12 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.11 (m, 12H).

10 MS: 518 (ES).

**Bsp. 1.69) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-trifluormethylphenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid**

15

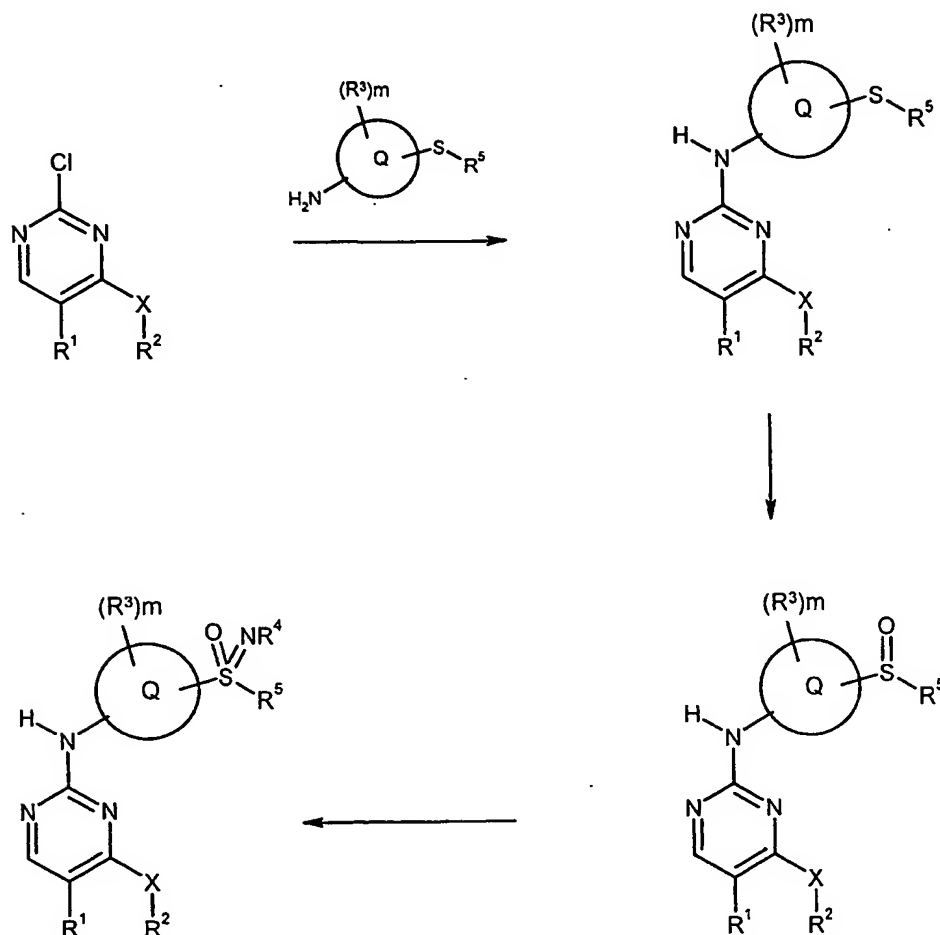


$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 10.21 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 6.18 (d, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.89 (q, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.12 (m, 12H).

MS: 568 (ES).

5

## Verfahrensvariante 2

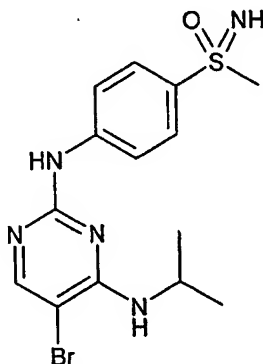


10

Die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$ , und  $m$  haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung.

**Methode A****Bsp. 2.0) Herstellung von (RS)-S-(4-[[5-Brom-4-(isopropylamino)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximid**

5



185 mg (0, 50 mmol) (RS)-5-Brom-*N*<sup>4</sup>-isopropyl-*N*<sup>2</sup>-[4-(methylsulfinyl)phenyl]-pyrimidin-2,4-diamin in 1 ml DCM werden mit 40 mg (0,55 mmol) Natriumazid  
10 versetzt. Der Ansatz wird bei 0 °C langsam mit 0,13 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und anschliessend auf 45 °C erwärmt. Nach 16 h wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 2 ml 1N NaOH Lösung versetzt und gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden  
15 getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 9:1) gereinigt. Man erhält 38 mg (0,10 mmol, entsprechend 20 % d. Theorie) des Produktes.

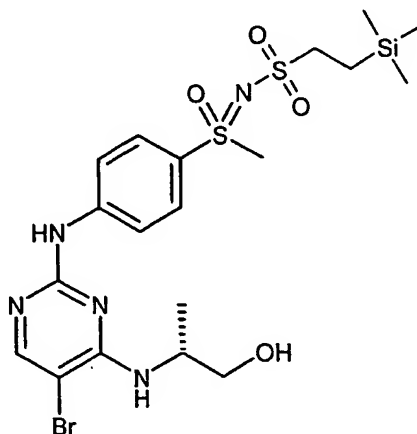
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.70 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 6.62 (d,  
20 1H), 4.35 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).

MS: 384 (ES).

**Methode B**

**Bsp. 2.1) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methyl-N-[2-**

**5 (trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**



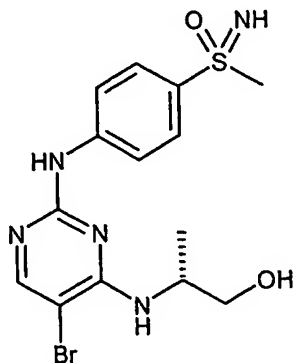
50 mg (0,13 mmol) (R)-2-[5-Brom-2-{{(RS)-4-methylsulfinyl-phenylamino}-pyrimidin-4-ylamino]-propan-1-ol in 3 ml Acetonitril werden mit einer  
 10 Spatelspitze  $\text{CuPF}_6[\text{CH}_3\text{CN}]_4$  (ca. 0,05 equiv.) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Eisbad gekühlt, mit 55 mg (0,13 mmol) [N-(2-(Trimethylsilyl)ethanesulfonyl)imino]phenyliodinane versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird nochmals im Eisbad gekühlt, mit einer Spatelspitze  $\text{CuPF}_6[\text{CH}_3\text{CN}]_4$  und mit 22 mg (0,06 mmol) [N-(2-  
 15 (Trimethylsilyl)ethanesulfonyl)imino]phenyliodinane versetzt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird zur Trockene eingeeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch gereinigt. Man erhält 20 mg (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]-  
 20 sulfoximid vom Schmelzpunkt 194-197 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 9.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.22 (d, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

MS: 564/566 (100 %, ES).

25 Analog zu den vorgenannten Methoden A und B der Verfahrensvariante 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

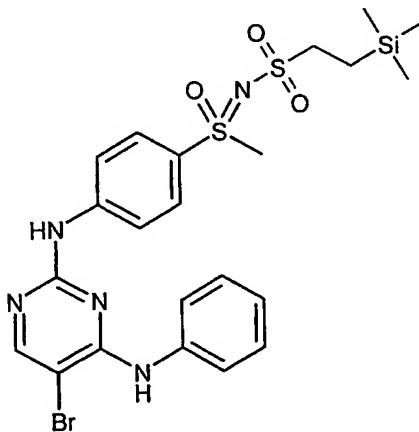
**Bsp. 1.0) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(R)-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



5

Nach Abspaltung der Ses-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid analog Beispiel 1.6 (wie in *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2751 beschrieben), erhält man 10 mg (0.02 mmol, entsprechend 70% d. Theorie) des Produktes.

**10 Bsp. 2.2) Herstellung von (RS)-S-(4-{{5-Brom-4-(phenylamino)pyrimidin-2-yl}amino}phenyl)-S-methyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**

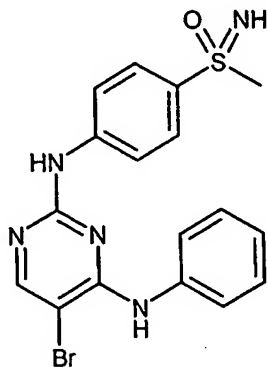


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.86-3.03 (m, 2H), 0.82-

15 1.01 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

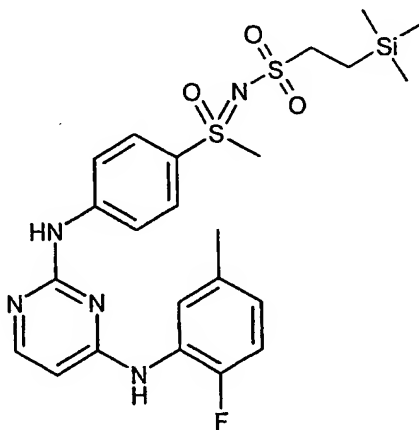
MS: 582/584 (100 %, ES).

**Bsp. 2.3) Herstellung von (RS)-S-[4-[[5-Brom-4-(phenylamino)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl]-S-methylsulfoximid**



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.82 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.00 (s, 3H).  
MS: 418/420 (20 %, ES).

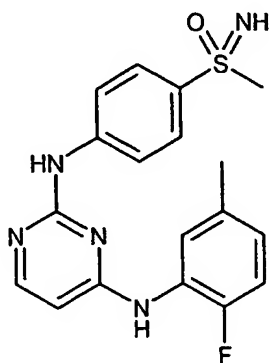
**Bsp. 2.4) Herstellung von (RS)-S-[4-[[4-[(2-Fluor-5-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl]amino}phenyl]-S-methyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.85 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.81-2.90 (m, 2H), 0.87-1.00 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).  
MS: 536 (100 %, ES).

**Bsp. 2.5) Herstellung von (RS)-S-[4-({4-[(2-Fluor-5-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**

5

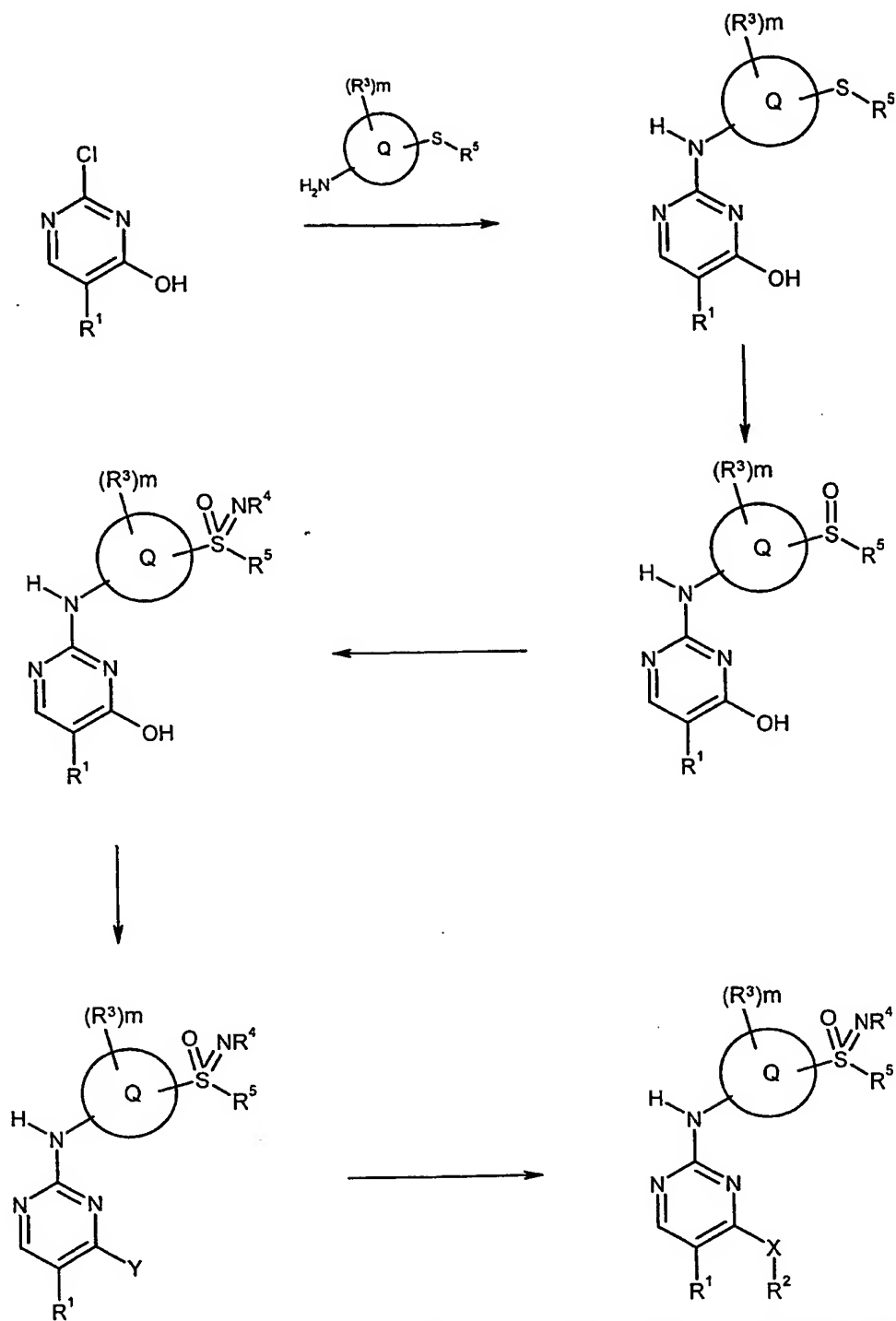


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.65 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.02 (s, 3H).

10 MS: 372 (10 %, ES).

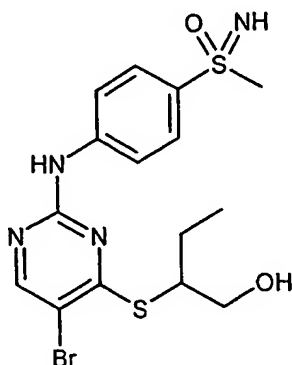


## Verfahrensvariante 3



Die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$ , und  $m$  haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung.  $Y$  hat die Bedeutung von Halogen.

**Bsp. 3.0) Herstellung von (RS)-S-[4-[(5-Brom-4-[(RS)-(1-hydroxymethyl-propyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl)amino]phenyl]-S-methylsulfoximid**



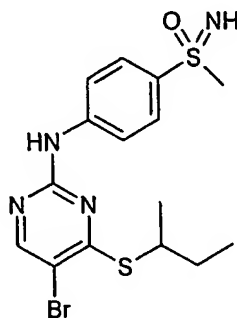
5

362 mg (RS)-S-[4-[(5-Brom-4-chlorpyrimidin-2-yl)amino]phenyl]-S-methylsulfoximid werden in 1,5 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0,5 ml Triethylamin und 320 mg (RS)-2-Mercapto-butan-1-ol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt und durch Flash-Chromatografie (Dichlormethan/Ethanol) gereinigt. Man erhält 255 mg des Produktes vom Schmelzpunkt 175-180 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 5.13 (t, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).  
MS: 431/433 (95/100 %, ES).

20 In analoger Weise werden die folgenden Beispiele hergestellt:

**Bsp. 3.1) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS)-(1-methyl-propyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



5

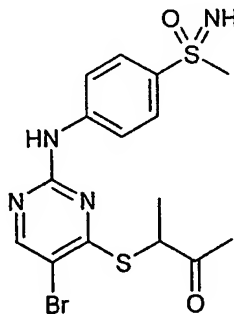
Schmelzpunkt: 175-183 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.42 (d, 2H), 1.01 (t, 3H).

10 MS: 415/417 (90/100 %, ES).

**Bsp. 3.2) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS)-(1-methyl-2-oxo-propyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**

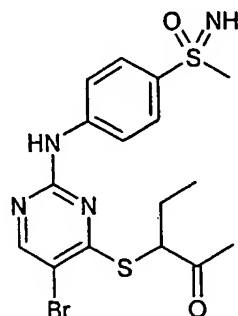
15



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.18 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (s, 4H), 4.82 (q, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.52 (d, 3H).

20 MS: 429/431 (90/100 %, ES).

**Bsp. 3.3) Herstellung von (RS)-S-[4-({4-[(RS)-(1-Acetylpropyl)sulfanyl]-5-brompyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



5

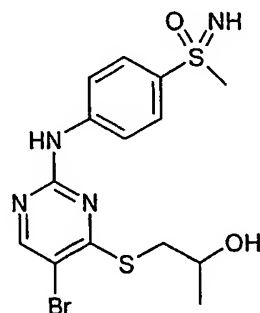
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.86 (s, 4H), 4.79 (t, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.18 (t, 1.5H), 0.96 (t, 1.5H).

MS: 443/445 (90/100 %, ES).

10

**Bsp. 3.4) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS)-(2-hydroxypropyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**

15

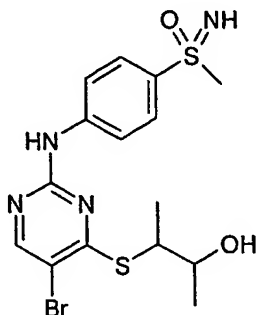


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.17 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 5.04 (d, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).

20

MS: 417/419 (90/100 %, ES).

**Bsp. 3.5) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS, RS)-(2-hydroxy-1-methylpropyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



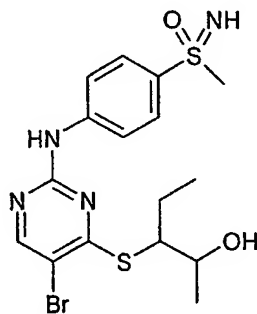
5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 10.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 4H), 5.13+5.06 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.42+1.36 (d, 3H), 1.18 (m, 3H).

MS: 431/433 (94/100 %, ES).

10

**Bsp. 3.6) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS, RS)-(1-ethyl-2-hydroxypropyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



15

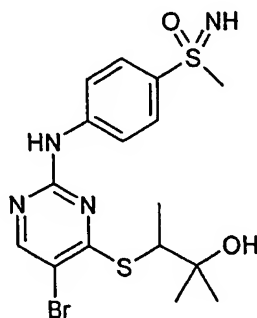
Wird durch Umsetzung von (RS)-S-[4-({4-[(RS)-(1-Acetylpropyl)sulfanyl]-5-brompyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid mit 1 Äquivalent Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran/Methanol (1:1) erhalten.

20 Schmelzpunkt: 192-194 °C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 10.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 5.06+4.98 (d, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 0.99 (t, 3H).

MS: 445/447 (96/100 %, ES).

**Bsp. 3.7) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS)-(2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



5

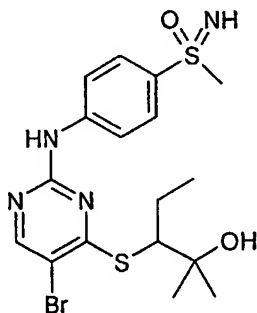
Wird durch Umsetzung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS)-(1-methyl-2-oxo-propyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid mit 6 Äquivalenten Methylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran erhalten.

10 Schmelzpunkt: 201-202 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.27 (s, 6H).

MS: 445/447 (93/100 %, ES).

15 **Bsp. 3.8) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS)-(1-ethyl-2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



20

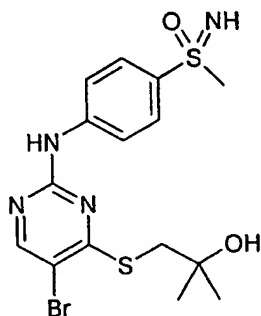
Wird durch Umsetzung von (RS)-S-[4-({4-[(RS)-(1-Acetylpropyl)sulfanyl]-5-brompyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid mit 6 Äquivalenten Methylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran erhalten.

Schmelzpunkt: 218 °C (Zersetzung)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.24 (s, 6H), 0.95 (dd, 3H).

5 MS: 459/461 (93/100 %, ES).

**Bsp. 3.9) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



10

Wird durch Umsetzung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(4-methoxycarbonylmethyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid mit 6 Äquivalenten

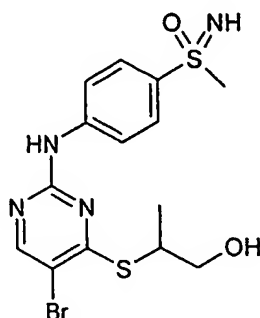
15 Methylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.17 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

MS: 431/433 (94/100 %, ES).

20

**Bsp. 3.10) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(RS)-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**



5

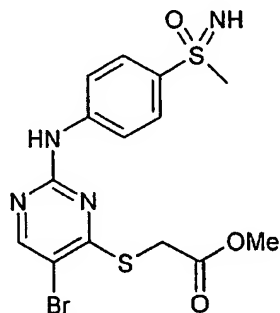
Schmelzpunkt: 218-220 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.42 (d, 3H).

10 MS: 417/419 (92/100 %, ES).

**Bsp. 3.11) Herstellung von (RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(4-methoxycarbonylmethyl)sulfanyl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid**

15



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.22 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (s (br), 1H), 3.58 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

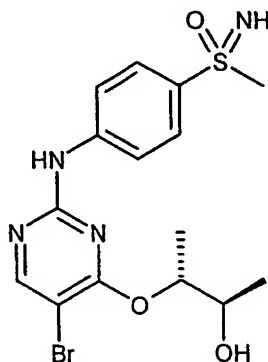
20

MS: 431/433 (91/100 %, ES).



**Bsp. 3.12/3.13) Herstellung und Auftrennung in die Diastereomeren von  
(RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropoxy]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]-S-methylsulfoximid (Bsp. 1.4)**

5



- Eine Lösung von 674 mg (7,5 mmol) (R,R)-(-)-2,3-Butandiol in 6 ml DMSO wird  
10 unter Wasserkühlung portionsweise mit 330 mg Natriumhydrid (55-60%ig)  
versetzt und anschliessend 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz  
wird mit 196 mg (0,54 mmol) (RS)-S-[4-[(5-Brom-4-chlorpyrimidin-2-yl)amino]-  
phenyl]-S-methylsulfoximid in 0,5 ml DMSO versetzt und über Nacht gerührt.  
Man versetzt erneut mit 191 mg (0,53 mmol) (RS)-S-[4-[(5-Brom-4-  
15 chlorpyrimidin-2-yl)amino]phenyl]-S-methylsulfoximid in 0,5 ml DMSO und rührt  
weitere zwei Stunden. Abschliessend wird mit 190 mg (RS)-S-[4-[(5-Brom-4-  
chlorpyrimidin-2-yl)amino]phenyl]-S-methylsulfoximid (0,53 mmol) in 0,5 ml  
DMSO versetzt und eine Stunde gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser  
gegeben und gegen Essigester extrahiert (4x). Die vereinten organischen  
20 Phasen werden mit NaCl Lösung gewaschen, über einen Whatman Filter filtriert  
und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (DCM /  
EtOH 9 : 1) gereinigt. Man erhält 166 mg (0,41 mmol, entsprechend 25 % d.  
Theorie) des Produktes.
- Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Darstellung nach  
25 Verfahrensvariante 1 überein.
- Das Diastereomerengemisch wird mittels präoperativer HPLC in die  
Diastereomere gespalten:

Säule: Chiracel OJ 20 $\mu$

Länge x ID: 290 x 50,8 mm

Eluenten: A: Hexan, B: Ethanol

Fluss: 80 ml/min

5 Gradient: Isokratisch 15%B

Detektor: UV 300 nm

Temperatur: Raumtemperatur

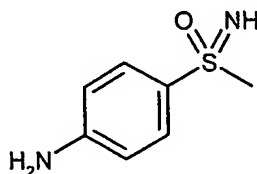
RT in min: 32,8 : Diastereomer 1 (Bsp. 3.12)

39,2 : Diastereomer 2 (Bsp. 3.13)

10

**Herstellung der Zwischenprodukte****a) Herstellung von (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methylsulfoximid**

5



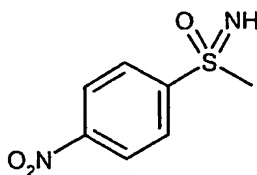
10

Eine Lösung von 2,45 g (12,2 mmol) (RS)-S-(4-Nitrophenyl)-S-methylsulfoximid in 150 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur unter Verwendung von 0,80 g Pd / C (10% x 50% H<sub>2</sub>O) unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck über 4 h hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 920 ml. Der Ansatz wird filtriert und  
15 eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit Diisopropylether digeriert. Man erhält 1,90 g (11,2 mmol, entsprechend 92 % d. Theorie).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7.53 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 2.93 (s, 3H).

20

ES: 171 (ES).

**b) Herstellung von (RS)-S-(4-Nitrophenyl)-S-methylsulfoximid**

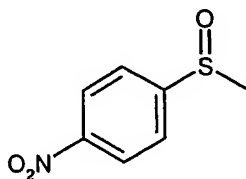
25

1,56 g (8,5 mmol) 1-(Methylsulfinyl)-4-nitrobenzol in 20 ml DCM werden mit 0,70 g (9,5 mmol) Natriumazid versetzt. Der Ansatz wird bei 0 °C langsam mit 2,3 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und anschließend auf 45 °C erwärmt. Nach 16 h wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser versetzt  
30 und gegen DCM extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 15 %iger NaOH

Lösung auf pH 11 gestellt und gegen DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Man erhält 1,08 g (5,4 mmol, entsprechend 63 % d. Theorie) des Produktes.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.43 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).  
ES: 201 (ES).

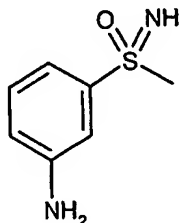
**c) Herstellung von 1-(Methylsulfinyl)-4-nitrobenzol**



10

- Eine Lösung von 16,0 g (95 mmol) 1-Methylsulfonyl-4-nitro-benzol in 400 ml DCM wird bei Raumtemperatur mit 24,6 g (100 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (ca. 70 %) versetzt. Nach 1 h wird der Ansatz mit
- 15 DCM verdünnt und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 8 : 2) gereinigt. Man erhält 7,6 g (41 mmol, entsprechend 43 % d. Theorie) des Produktes.

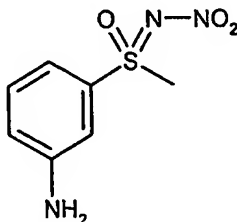
- 20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.41 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 2.86 (s, 3H).  
ES: 186 (ES).

**d) Herstellung von (RS)-S-(3-Aminophenyl)-S-methylsulfoximid**

- 5 Eine Lösung von 200 mg (1,00 mmol) (RS)-S-Methyl-S-(3-nitrophenyl)sulfoximid in 20 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 8 ml einer ca. 10%igen Lösung von Ti(III)Cl in 20-30%iger Salzsäure versetzt. Nach 3 h werden weitere 2 ml der ca. 10%igen Lösung von Ti(III)Cl in 20-30%iger Salzsäure zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 1N NaOH Lösung
- 10 basisch gestellt und mit Essigester versetzt. Es wird filtriert und der Filterkuchen mit Essigester / MeOH (3 : 2) gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (DCM /
- 15 EtOH 95 :5) gereinigt. Man erhält 82 mg (0,48 mmol entsprechend 48% d. Theorie) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 2.98 (s, 3H).

- 20 ES: 171 (ES).

**e) Herstellung von (RS)-S-(3-Aminophenyl)-S-methyl-N-nitrosulfoximid**

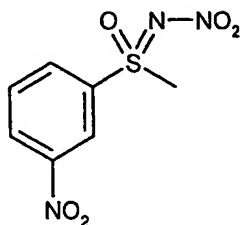
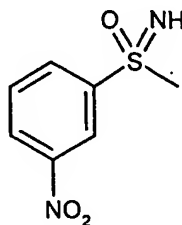
- 5 Eine Lösung von 100 mg (0,41 mmol) (RS)-S-Methyl-N-nitro-S-(3-nitrophenyl)sulfoximid in 8 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 3,1 ml einer ca. 10%igen Lösung von Ti(III)Cl in 20-30%iger Salzsäure versetzt. Nach 1 h werden weitere 1,0 ml der ca. 10%igen Lösung von Ti(III)Cl in 20-30%iger
- 10 Salzsäure zugegeben und weitere 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 1N NaOH Lösung basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 95 :5) gereinigt. Man erhält 40 mg (0,19 mmol, entsprechend 45% d. Theorie) des
- 15 Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

ES: 216 (ES).

20

f) Herstellung von (RS)-S-Methyl-N-nitro-S-(3-nitrophenyl)sulfoximid (A) und (RS)-S-Methyl-S-(3-nitrophenyl)sulfoximid (B)

**A****B**

5

1,0 g (6,45 mmol) (RS)-S-Phenyl-S-methylsulfoximid werden vorsichtig mit 3 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Der Ansatz wird unter Rühren bei 0 °C vorsichtig tropfenweise mit 1 ml rauchender Salpetersäure versetzt und langsam über  
10 Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig auf eisgekühlte 1N NaOH Lösung gegeben. Der basische Ansatz wird gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit 15 ml MeOH versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Diisopropylether  
15 gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 485 mg (1,98 mmol, entsprechend 31% d. Theorie) des Produktes **A**. Das Filtrat wird einrotiert und der gebildete Niederschlag chromatographisch (DCM / EtOH 97 : 3) gereinigt. Man erhält 200 mg (1,00 mmol, entsprechend 16 % d. Theorie) des Produktes **B**.

20 **(A):**

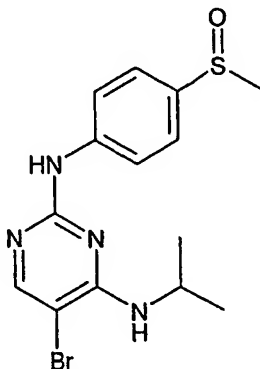
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.79 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

**(B):**

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.65 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).

MS: 201 (ES).

**g) Herstellung von 5-Brom-*N*<sup>4</sup>-isopropyl-*N*<sup>2</sup>-[4-(methylsulfinyl)phenyl]-pyrimidin-2,4-diamin**



5

1,77 g (4,6 mmol) 5-Brom-*N*<sup>4</sup>-isopropyl-*N*<sup>2</sup>-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyrimidin-2,4-diamin hydrochlorid werden in 40 ml DCM aufgenommen und mit 1,73 g (5,5 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (55%) versetzt. Der Ansatz wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit DCM verdünnt. Man wäscht mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 9 :1) gereinigt. Man erhält 553 mg (1,5 mmol, entsprechend 33 % d. Theorie) des Produktes.

15

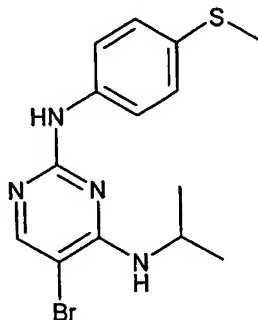
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.25 (d, 6H).

MS: 369 (ES).

20



**h) Herstellung von 5-Brom-*N*<sup>4</sup>-isopropyl-*N*<sup>2</sup>-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-pyrimidin-2,4-diamin**



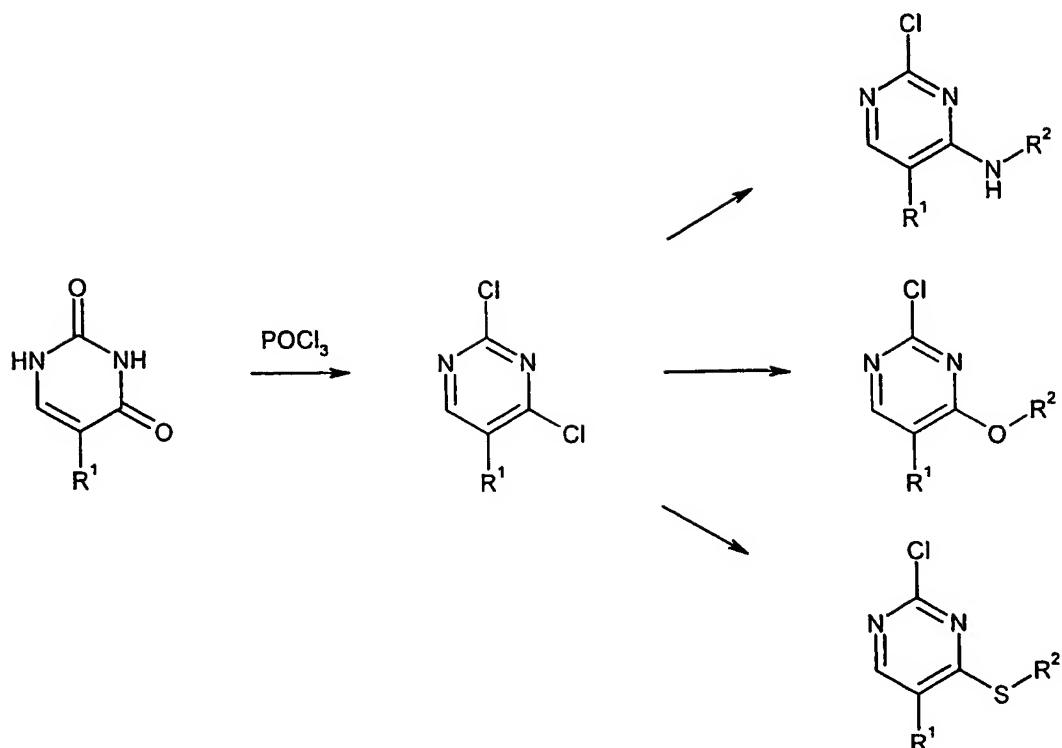
5

Eine Lösung von 4,08 g (16,3 mmol) (5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)-isopropylamin in 20 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2 ml (16,3 mmol) 4-Methylsulfanyl-phenylamin in 10 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird mit 4,1 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und 4,1 ml Wasser versetzt und anschließend 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Erkalten wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,94 g (12,7 mmol, entsprechend 78 % d. Theorie) des Produktes in Form des Hydrochlorides.

15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 10.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 4.30 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.21 (d, 6H).  
MS: 353 (ES).

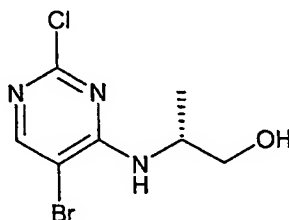
## Weitere Zwischenprodukte



- 5 Die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung.

i) Herstellung von (R)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol

10



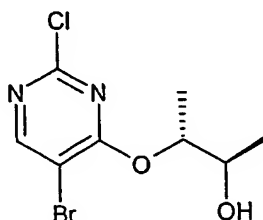
- Eine Lösung von 22,8 g (100 mmol) 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin in 100 ml Acetonitril wird bei 0 °C zunächst mit 17,0 ml (125 mmol) Triethylamin und  
 15 anschließend mit 9,4 g (125 mmol) D-Alaninol versetzt. Der Ansatz wird über

Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und vollständig getrocknet. Man erhält 21,5 g (81 mmol, entsprechend 81% d. Theorie) des Produktes.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 1.17 (d, 3H).

j) Herstellung von (2*R*, 3*R*)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-butan-2-ol

10

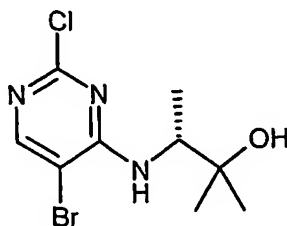


- Eine Lösung von 1,35 g (15,0 mmol) (*R*, *R*)-(-)-2,3-Butandiol in 50 ml THF wird bei 0 °C portionsweise mit 480 mg (11,0 mmol) Natriumhydrid (55 %ige  
15 Dispersion) versetzt und anschließend 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Lösung wird bei 0 °C zu 2,27 g (10,0 mmol) 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin in 25 ml THF gegeben. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der erhaltene Rückstand chromatographisch (Hexan / Essigester 1 : 1)  
20 gereinigt. Man erhält 2,29 g (8,1 mmol, entsprechend 81 % d. Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.44 (s, 1H) , 5.18 (q, 1H), 3.96 (q, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.4 (d, 3H), 1.28 (d, 3H).

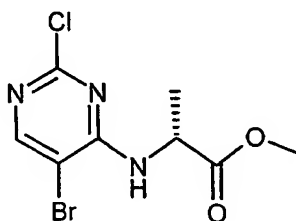
- 25 MS: 281 (ES).

**k) Herstellung von (R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]-2-methylbutan-2-ol**



- 5 Eine eisgekühlte Lösung von 2,95 g (10,0 mmol) Methyl-*N*-(5-brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)-D-alaninat in 150 ml THF wird tropfenweise mit 30 ml (90 mmol) einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether versetzt. Nach 2,5 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit 30 ml gesättigter Ammoniumchlorid Lösung versetzt. Man verdünnt mit Wasser und
- 10 extrahiert gegen Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester: 4:1 – 1:1) gereinigt. Man erhält 2,81 g (9,5 mmol, entsprechend 95% der Theorie) des Produktes.
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.1 (s, 1H), 5.9 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 1.8 (br, 1H), 1.2 (m, 9H).

**ka) Herstellung von Methyl-*N*-(5-brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)-D-alaninat**



20

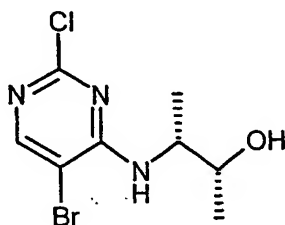
- 22,8 g (100mmol) 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin und 14,0 g (100 mmol) D-Alaninsäuremethylester Hydrochlorid werden in 300 ml THF und 75 ml DMF gelöst. Der eisgekühlte Ansatz wird mit 33,5 ml (240 mmol) Triethylamin versetzt
- 25 und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende

Rückstand chromatographisch (Hexan / Essigester: 4:1 – 2:1) gereinigt. Man erhält 25,5 g (86,1 mmol, entsprechend 86% der Theorie) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.2 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.6 (d, 3H).

5

**l) Herstellung von (2R,3R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]butan-2-ol**



10

- 32,7 g (159 mmol) Kupfer(I)bromid Dimethylsulfid Komplex werden unter Stickstoffatmosphäre in 1000 ml Diethylether vorgelegt und auf –78 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von ca. 25 Minuten werden 200 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methyllithium in Diethylether zugetropft und anschliessend das
- 15 Kühlbad entfernt. Der Ansatz wird 40 Minuten gerührt, die Temperatur steigt auf –35 °C. Es wird auf –55 °C abgekühlt und 18,9 g (71,5 mmol) (R)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propanal über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben. Es wird 6 Stunden bei –55 °C gerührt, anschliessend wird das Kühlbad erneut mit Trockeneis gefüllt, mit Alufolie abgedeckt und der Ansatz
- 20 über Nacht gerührt. Es werden 200 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid Lösung zugetropft und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit 500 ml Diethylether verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung und gesättigter NaCl Lösung
- 25 gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester: 4:1 – 1:1) gereinigt. Man erhält 8,4 g (30,0 mmol, entsprechend 42 % der Theorie) des Produktes.

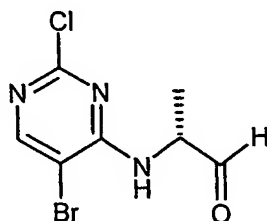
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.1 (s, 1H), 5.8 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.0 (d, 1H), 1.3 (d, 3H), 1.2 (d, 3H).

HPLC-Analytik:

- 5 Säule: Chiralpak AD-H  $5\mu$   
Länge x ID: 150 x 4,6 mm  
Eluenten: A= Hexan, C = Ethanol  
Fluß: 1,0 ml / min  
Gradient: Isokratisch 5%C
- 10 Detektor: UV 254nm  
Temperatur: 25 °C  
RT in min: 6,04

1a) Herstellung von (*R*)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propanal

15

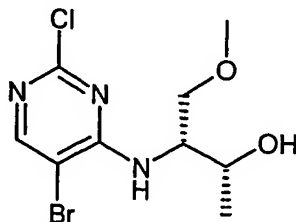


- 20 Eine Lösung von 40,0g (135,8 mmol) Methyl-*N*-(5-brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)-D-alaninat in 800 ml Toluol wird bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 310 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wird vorsichtig mit Methanol gequencht. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit 1000 ml tert-Butyl-methylether verdünnt. Man wäscht sukzessive mit 1 N HCl (3x 100 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung (3x) und gesättigter
- 25 NaCl Lösung (3x). Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester: 4:1 – 1:1) gereinigt. Man erhält 22,5 g (83,9 mmol, entsprechend 62% der Theorie) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 1.5 (d, 3H).

**lb) Herstellung von (2R,3R)-3-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]-4-methoxybutan-2-ol**

5



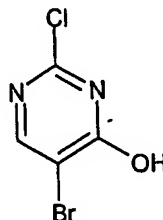
311 mg (2,6 mmol) (2R,3R)-3-Amino-4-methoxy-butan-2-ol Hydrochlorid  
(Herstellung nach A.I. Meyers, D. Hoyer, *Tet. Lett.* **1985**, 26, 4687)

- 10 in 2 ml Acetonitril werden mit 0,28 ml Triethylamin versetzt und geschüttelt. Man  
filtriert und wäscht den Filterkuchen mit 2 ml Acetonitril. Das Filtrat wird zu einer  
Lösung von 455 mg (2,0 mmol) 5-Brom-2,4dichlor-pyrimidin in 26 ml Acetonitril  
bei -30°C getropft. Durch Entfernen des Kühlbades wird langsam unter Rühren  
auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wird das Lösungsmittel am  
15 Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand  
chromatographisch (Hexan / Essigester: 4:1 – 1:1) gereinigt. Man erhält 509 mg  
(1,6 mmol, entsprechend 80% der Theorie) des Produktes.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.1 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.8 (d, 2H), 3.4  
20 (s, 3H), 3.1 (d, 1H), 1.2 (d, 3H).

25

### lc) Herstellung von 5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-ol



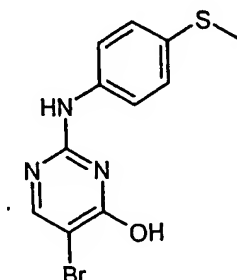
- 5 50,5 g 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin werden mit 133 ml 2N Natronlauge versetzt und bei 45-50 °C 50 Minuten gerührt. Nach Abkühlung wird unter Eiskühlung mit 21 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und wenig Methylenchlorid gewaschen und bei 25-35 °C getrocknet. Man erhält 17,12 g (36,9 % d. Th.) des Produktes vom Schmelzpunkt 136-145 °C (Zersetzung).

In analoger Verfahrensweise zu den oben jeweils beschriebenen Verfahrensvarianten werden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel	m	ma	mb
MS	250 (Cl)	293 (EI)	341 (EI)



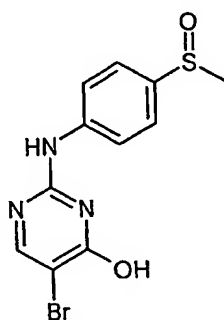
**n) Herstellung von Herstellung von 5-Brom-2-[4-(methylsulfanyl)phenylamino]pyrimidin-4-ol**



5

9,8 g 5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-ol werden in 200 ml Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 7,2 g 4-Methylsulfanyl-phenylamin werden unter kräftigem Rühren 12 ml einer 4N Lösung von HCl in Dioxan zugetropft. Nach tropfenweiser Zugabe von 5 ml Wasser wird die Mischung 3 Stunden bei 78 °C und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Eisbad gekühlt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird zweimal mit Acetonitril gewaschen und getrocknet. Man erhält 15,2 g (92,7 % d. Th.) des Produktes vom Schmelzpunkt 238 °C (Zersetzung).

15 **o) Herstellung von (RS)-5-Brom-2-[4-(methylsulfinyl)phenylamino]pyrimidin-4-ol**

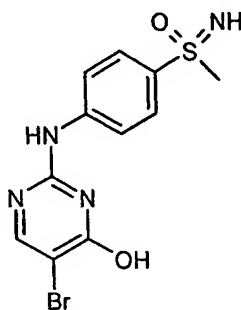


20 11 g 5-Brom-2-[4-(methylsulfanyl)phenylamino]pyrimidin-4-ol werden in 110 ml Eisessig suspendiert. Unter Kühlung mit Eiswasser werden 4,6 ml einer 30%igen Lösung von Wasserstoffsuperoxid zugetropft. Die Mischung wird 18

Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend abgesaugt. Der Filterkuchen wird zweimal mit Wasser und einmal mit Ethanol gewaschen und bei 60 °C im Vakuum getrocknet. Man erhält 8,75 g (75,7 % d. Th.) des Produktes vom Schmelzpunkt 240 °C (Zersetzung).

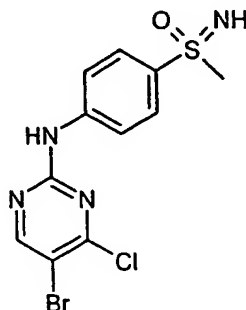
5

p) Herstellung von (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino]-phenyl}-S-methylsulfoximid



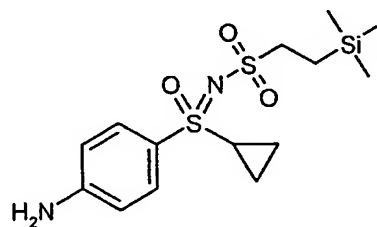
- 10 324 mg (RS)-5-Brom-2-[4-(methylsulfinyl)phenylamino]pyrimidin-4-ol und 128 mg Natriumazid werden in 6 ml Methylenchlorid suspendiert und unter Eiskühlung tropfenweise mit 0,3 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Mischung wird 36 Stunden bei 40 °C gerührt. Die organische Phase wird abdekantiert und der Rückstand mit Eiswasser verrührt. Der Feststoff wird
- 15 abgesaugt, zweimal mit Wasser und einmal mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 266 mg (78,2 % d. Th.) des Produktes vom Schmelzpunkt 230 °C (Zersetzung).

**q) Herstellung von (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-chlorpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methylsulfoximid**



- 5 255 mg (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methylsulfoximid werden in 1,5 ml Phosphoroxychlorid suspendiert und 3 Stunden bei 106 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf Eiswasser gegossen, unter starker Kühlung (Temperatur < 5 °C) mit 25%iger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und 1 Stunde im Eisbad gerührt.
- 10 Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60 °C getrocknet. Man erhält 220 mg (81,8 % d. Th.) des Produktes vom Schmelzpunkt 170-173 °C.

**r) Herstellung von (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-cyclopropyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**



- 320 mg (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-nitrophenyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst.
- 20 Unter Eiskühlung werden 7,2 ml einer ca. 10 Gewichts-%igen Lösung von Titan(III)-chlorid in 20-30 Gewichts-%iger Salzsäure zugetropft. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und auf Eis gegossen. Mit 15%iger

Natronlauge wird der pH-Wert auf 8-9 eingestellt. Nach Zugabe von Ethylacetat wird die Mischung kräftig gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 100 ml Ethylacetat gewaschen. Die Filtrate werden vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie erhält man 215 mg

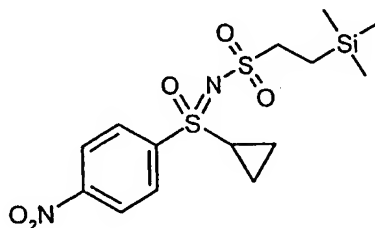
- 5 (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-cyclopropyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid.

Schmelzpunkt: 137-138 °C

- 10 In analoger Weise werden auch (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-cyclopropylmethyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid (Schmelzpunkt: 138-140 °C) und (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-cyclopentyl-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid (Schmelzpunkt: 146-147 °C) hergestellt.

15

- s) Herstellung von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-nitrophenyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid



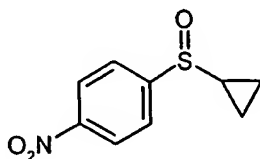
- 20 260 mg (RS)-1-(Cyclopropylsulfinyl)-4-nitrobenzol werden in 10 ml Acetonitril gelöst, mit 100 mg Tetrakis-(acetonitril)-kupfer(I)-hexafluorophosphat versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und mit 613 mg [N-(2-(Trimethylsilyl)ethansulfonyl)imino]phenyliodinan (PhI=NSes: J. Org. Chem., **64**(14), 5304-5307 (1999)) versetzt. Nach 30
- 25 Minuten Rühren bei 0 °C werden weitere 232 mg PhI=NSes zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 0 °C werden weitere 60 mg PhI=NSes und 10 mg Tetrakis-(acetonitril)-kupfer(I)-hexafluorophosphat hinzugefügt. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C wird die Mischung eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit Hexan versetzt, wobei das Produkt kristallisiert. Die Lösung wird abdekantiert und der

Feststoff durch Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 325 mg (*RS*)-*S*-Cyclopropyl-*S*-(4-nitrophenyl)-*N*-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid.

Schmelzpunkt: 111-114 °C

5

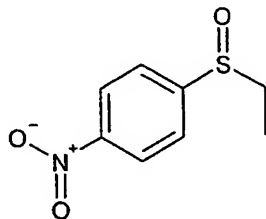
**t) Herstellung von (*RS*)-1-(Cyclopropylsulfinyl)-4-nitrobenzol**



- 350 mg 1-(Cyclopropylsulfanyl)-4-nitrobenzol werden in 5 ml Acetonitril gelöst  
10 und mit 10 mg Eisen(III)-chlorid Hexahydrat versetzt. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 450 mg Perjodsäure unter Kühlung dazugegeben. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, im Eisbad abgekühlt und tropfenweise mit halbgesättigter Natriumdisulfit-Lösung versetzt. Es wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-  
15 Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und eingeeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie erhält man 270 mg (*RS*)-1-(Cyclopropylsulfinyl)-4-nitrobenzol.  
Schmelzpunkt: 104-106 °C

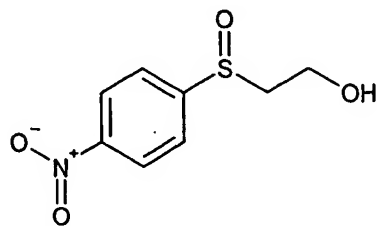
- 20 In analoger Weise werden hergestellt:

**ta) Herstellung von (*RS*)-1-(Ethylsulfinyl)-4-nitrobenzol**



25

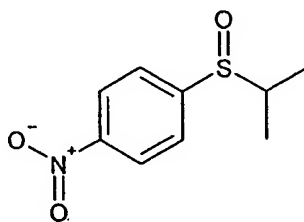
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.39 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.06 (tr, 3H).

**tb) Herstellung von (RS)-2-[(4-Nitrophenyl)sulfinyl]ethanol**

5

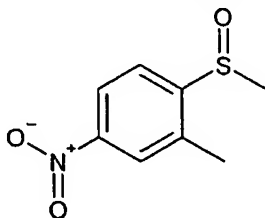
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.41 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 5.13 (tr, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.95 (m, 1H).

MS: 216 (ES).

**10 tc) Herstellung von (RS)-1-(Isopropylsulfinyl)-4-nitrobenzol**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.39 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

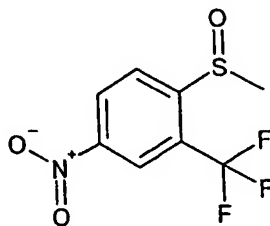
15

**td) Herstellung von (RS)-2-Methyl-1-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzol**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.31 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

MS: 200 (ES).

te) Herstellung von (RS)-1-(Methylsulfinyl)-4-nitro-2-(trifluormethyl)benzol



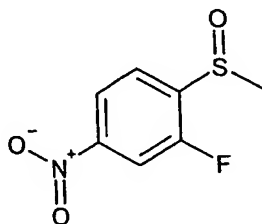
5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.78 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 2.83 (s, 3H).

MS: 270 (ES).

tf) Herstellung von (RS)-2-Fluor-1-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzol

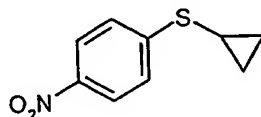
10



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.33 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 2.90 (s, 3H).

MS: 204 (ES).

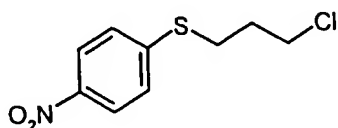
15 u) Herstellung von 1-(Cyclopropylsulfanyl)-4-nitrobenzol



Die Cyclisierung von 1-(3-Chlor-propylsulfanyl)-4-nitro-benzol wurde wie in  
20 J. Org. Chem., 33(1), 43-47 (1968) beschrieben durchgeführt.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.18 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

MS (CI): 195 ( $\text{M}^+$ , 12 %), 213 ( $\text{M}^+ + 1 + \text{NH}_3$ , 100 %), 230 ( $\text{M}^+ + 1 + 2 \text{NH}_3$ , 44 %).

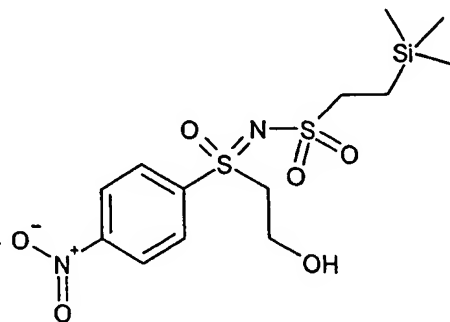
**v) Herstellung von 1-[(3-Chlorpropyl)sulfanyl]-4-nitrobenzol**

- 5 1 g Kaliumhydroxid werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 2,3 g 4-Nitrothio-  
phenol versetzt. Die Suspension wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und  
tropfenweise mit 1,48 ml 1-Brom-3-chlorpropan versetzt. Nach 4 Stunden  
Rühren bei Raumtemperatur werden weitere 0,15 ml 1-Brom-3-chlorpropan  
zugetropft. Die Mischung wird 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im  
10 Vakuum eingeeengt und in Ethylacetat aufgenommen. Es wird mit Wasser und  
gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und  
eingeeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie erhält man 2,54 g  
1-(3-Chlor-propylsulfanyl)-4-nitro-benzol.  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.16 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.08 (q,  
15 2H).  
MS (ES): 232 (100 %), 234 (38 %).

- In analoger Weise werden auch 1-Cyclopropylmethylsulfanyl-4-nitro-benzol (aus  
(Chlormethyl)-cyclopropan) und 1-Cyclopentylsulfanyl-4-nitro-benzol (aus  
20 Bromcyclopentan) hergestellt.



## w) Herstellung von (RS)-S-(2-Hydroxyethyl)-S-(4-nitrophenyl)-N-[2-

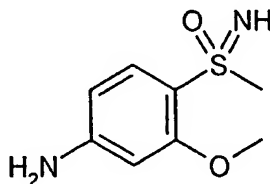


(trimethylsilyl)ethylsulfonylsulfoximid

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.48 (m, 2H), 8.24 (m, 2H), 4.97 (tr, 1H), 3.99 (tr, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.00 (dd, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

5

## x) Herstellung von (RS)-S-(4-Amino-2-methoxyphenyl)-S-methylsulfoximid

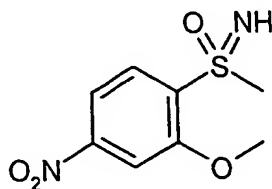


- 10 1,5 g (6,5 mmol) (RS)-S-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-S-methylsulfoximid in 100ml Ethanol werden mit 300 mg Palladium auf Kohle (10% x 50 % H<sub>2</sub>O) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Ansatz wird filtriert und eingengt. Man erhält 1,0 g (5,1 mmol, entsprechend 79 % d. Theorie) des Produktes.

15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 7.10 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.70 (br, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).  
MS: 201 (ES).

## y) Herstellung von (RS)-S-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-S-methylsulfoximid

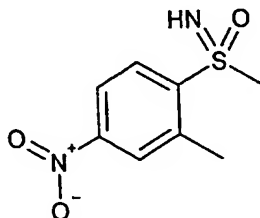


- 5 7,5 g rauchende Salpetersäure werden auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit 5,0 g (32,4 mmol) 1-Methoxy-2-methylsulfanylbenzol versetzt. Der Ansatz wird langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Man extrahiert mit Diethylether und Ethylacetat. Die vereinten organischen Phasen werden
- 10 getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt.
- 5,3 g des erhaltenen Zwischenproduktes werden mit 1,8 g (27,7 mmol) Natriumazid und 25 ml  $\text{CHCl}_3$  versetzt. Der Ansatz wird auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und vorsichtig mit 6,3 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Es wird zunächst auf Raumtemperatur und anschließend auf  $45^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Der Ansatz wird über
- 15 Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 75 ml Eiswasser und 20 ml  $\text{CHCl}_3$  versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit 100 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend gegen  $\text{CHCl}_3$  extrahiert (2x). Die organischen Phasen der letzten Extraktion werden vereint, getrocknet
- 20 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Man erhält 3,8 g (16,5 mmol) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8.66 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

MS: 231 (ES).

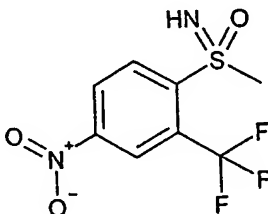
**z) Herstellung von (RS)-S-(2-Methyl-4-nitrophenyl)-S-methylsulfoximid**



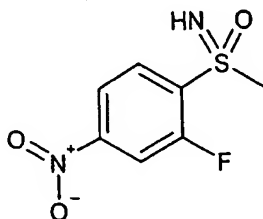
- 5 1,5 g (7,5 mmol) (RS)-2-Methyl-1-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzol und 1,1 g (17,1 mmol) Natriumazid in 10,0 ml  $\text{CHCl}_3$  werden bei 0 °C vorsichtig mit 2,2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Der Ansatz wird zunächst auf Raumtemperatur und anschließend unter starkem Rühren auf 45 °C erwärmt. Man rührt 116 Stunden bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und gegen
- 10 DCM extrahiert (2x). Die wässrige Phase wird mit 2 N NaOH Lösung basisch gestellt und gegen DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über einen Whatman Filter filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 1,3 g (6,1 mmol, entsprechend 81 % d. Theorie) des Produktes.
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.28 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.17 (s, 3 H), 2.81 (s, 3H).  
MS: 215 (ES).

**za) Herstellung von (RS)-S-Methyl-S-[4-nitro-2-**

- 20 **(trifluormethyl)phenyl]sulfoximid**



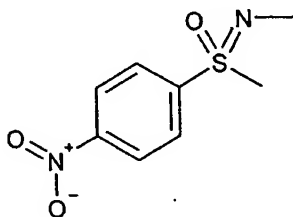
- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.73 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).
- 25 MS: 269 (ES).

**zb) Herstellung von (RS)-S-(2-Fluor-4-nitrophenyl)-S-methylsulfoximid**

5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.34 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.21 (s, 3H).

MS: 219 (ES).

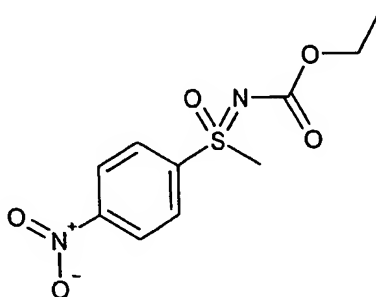
10 **zc) Herstellung von (RS)-N,S-Dimethyl-S-(4-nitrophenyl)sulfoximid**

500 mg (2,5 mmol) (RS)-S-(4-Nitrophenyl)-S-methylsulfoximid in 4 ml Formaldehyd (aqueous, 37 %) und 20 ml Ameisensäure (98-100%) werden bei 100 °C im offenen Kolben gerührt. Nach 22 Stunden ist das Lösungsmittel abgedampft, man versetzt erneut mit 4 ml Formaldehyd (aqueous, 37 %) und 20 ml Ameisensäure (98-100%) und rührt weitere 22 Stunden bei 100 °C. Reste des Lösungsmittels werden am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mit 2N HCl gelöst und gegen DCM extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NaHCO<sub>3</sub> basisch gestellt und gegen DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Man erhält 448 mg (2,1 mmol, entsprechend 85 % d. Theorie) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D6): 8.43 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

MS: 214 (ES).

zd) Herstellung von (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-methyl-S-(4-nitrophenyl)sulfoximid

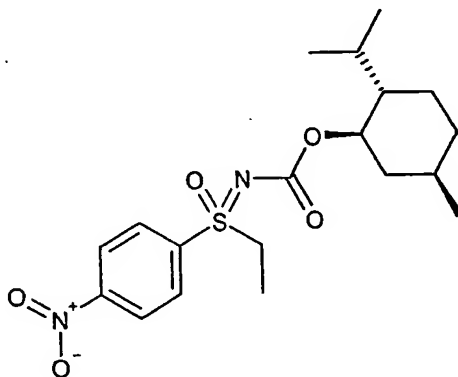


- 5 8,50 g (42,5 mmol) (RS)-S-(4-Nitrophenyl)-S-methylsulfoximid in 400 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit 18,8 ml (197,2 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Der Ansatz wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in verdünnte NaCl Lösung gegeben. Es wird gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden
- 10 getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester 1 : 1) gereinigt. Man erhält 8,94 g (32,8 mmol, entsprechend 77 % d. Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ): 8.49 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.56 (s, 3H),

15 1.10 (tr, 3H).

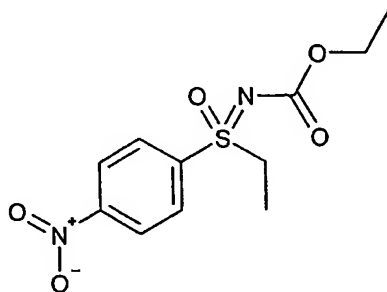
ze) Herstellung von (RS)-S-Ethyl-N-({[(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl]oxy}carbonyl)-S-(4-nitrophenyl)sulfoximid



20

- 100 mg (0,47 mmol) (RS)-S-(4-Nitrophenyl)-S-ethylsulfoximid in 4,40 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit 0,46 ml (2,17 mmol) (+) Menthylchloroformat versetzt. Der Ansatz wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in verdünnte NaCl Lösung gegeben. Es wird gegen
- 5 Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester 1 : 1) gereinigt. Man erhält 161 mg (0,41 mmol, entsprechend 87 % d. Theorie) des Produktes.
- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8.49 (m, 2H), 8.13 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 6H), 0.75 (m, 12H).

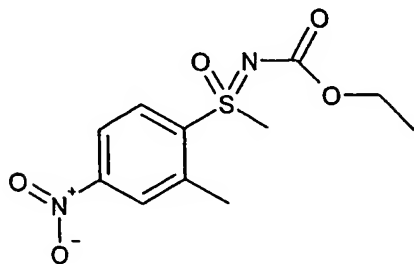
**zf) Herstellung von (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-ethyl-S-(4-nitrophenyl)sulfoximid**



15

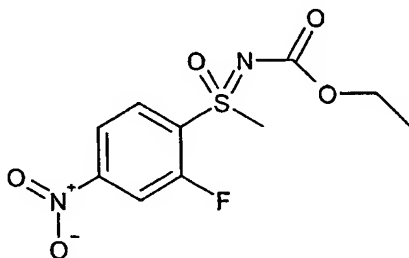
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8.48 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 1.12 (m, 6H).

**zg) Herstellung von (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-methyl-S-(2-methyl-4-nitrophenyl)sulfoximid**



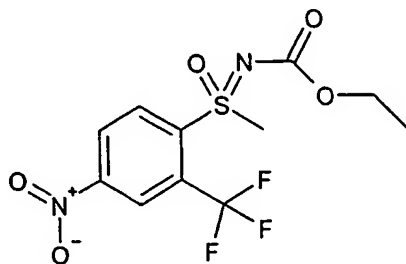
- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.33 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.08 (tr, 3H).  
MS: 287 (ES).

**zh) Herstellung von (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-(2-fluor-4-nitrophenyl)-S-methylsulfoximid**



- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 8.45 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.04 (tr, 3H).
- 15

zi) Herstellung von (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-methyl-S-[4-nitro-2-(trifluormethyl)phenyl]sulfoximid

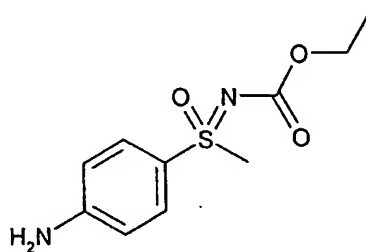


5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8.78 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.07 (tr, 3H).

zj) Herstellung von (RS)-S-(4-Aminophenyl)-N-(ethoxycarbonyl)-

10 S-methylsulfoximid

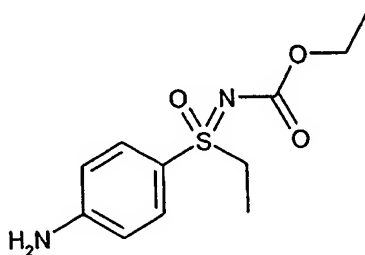


Eine Lösung von 8,70 g (32,0 mmol) (RS)-N-(Ethoxycarbonyl)-S-methyl-S-(4-nitrophenyl)sulfoximid in 650 ml THF wird bei Raumtemperatur langsam mit 435 ml einer 10%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure (Aldrich) versetzt. Der Ansatz wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend auf 0 °C abgekühlt. Es werden 450 ml einer 32%igen NaOH Lösung zugetropft. Dabei wird das Reaktionsgemisch zwischenzeitlich durch die Zugabe von Wasser und Essigester verdünnt. Man versetzt mit 500 ml Essigester und trennt die organische Phase ab. Die breiige wässrige Phase wird gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit verdünnter NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Man erhält 8,05 g (ca. 32,0 mmol) des Produktes, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.



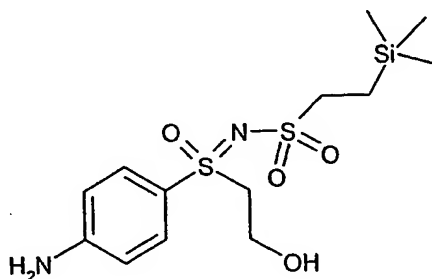
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 7.52 (m, 2H), 6.66 (m, 2H), 6.17 (m, 2H), 3.91 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.12 (tr, 3H).

5 **zk) Herstellung von (RS)-S-(4-Aminophenyl)-N-(ethoxycarbonyl)-S-ethylsulfoximid**



10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 7.47 (m, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.42 (q, 2H), 1.10 (m, 6H).

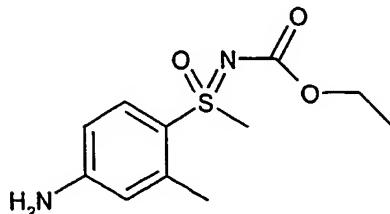
15 **zl) Herstellung von (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-(2-hydroxyethyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl]sulfoximid**



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 7.54 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 4.90 (tr, 1H), 3.68 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

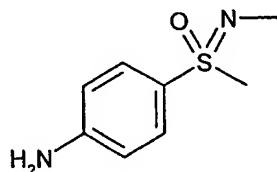
zm) Herstellung von (RS)-S-(4-Amino-2-methylphenyl)-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid

5



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D6): 7.53 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.13 (tr, 3H).

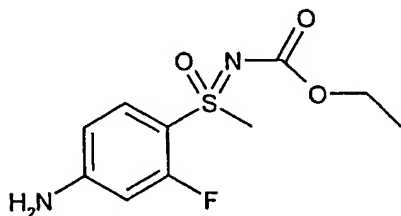
10 zn) Herstellung von (RS)-S-(4-Aminophenyl)-N,S-dimethylsulfoximid



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D6): 7.48 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

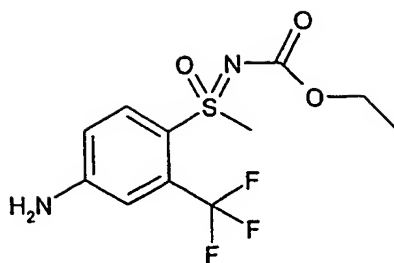
15

zo) Herstellung von (RS)-S-(4-Amino-2-fluorphenyl)-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid



20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7.45 (m, 1H), 6.48 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.10 (tr, 3H).

zp) Herstellung von (RS)-S-[4-Amino-2-(trifluormethyl)phenyl]-N-(ethoxycarbonyl)-S-methylsulfoximid



5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7.78 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 3.89 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.08 (tr, 3H).

MS: 311 (ES).

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5

### Beispiel 1

#### CDK1/CycB Kinase Assay

- 10 Rekombinante CDK1- und CycB-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Das als Kinase-Substrat verwendet Histon IIIS ist über die Fa. Sigma käuflich zu erwerben.
- CDK1/CycB (200 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit
- 15 verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Messpunkt 33P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von
- 20 EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.
- Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes 33P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die
- 25 Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex<sup>TM</sup> A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem 33P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem Gamma-Strahlungsmessgerät (Wallac) bestimmt.

**Beispiel 2****CDK2/CycE Kinase Assay**

- 5    Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.
- 10    CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Messpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Messpunkt <sup>33</sup>P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von
- 15    EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.
- 20    Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes <sup>33</sup>P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem <sup>33</sup>P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem Gamma-Strahlungsmessgerät (Wallac) bestimmt.

**Beispiel 3****VEGF Rezeptor-2 Kinase Assay**

- 5    Rekombinante VEGF Rezeptortyrosinkinase-2 wurde als GST-Fusionsprotein aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9) gereinigt. Poly-(Glu4Tyr), das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft. VEGF Rezeptortyrosinkinase (90 ng/Meßpunkt) wurde für 10 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie
- 10    innerhalb des Bereiches 0,001 - 30 µM) in 30 µl Assaypuffer [40 mM Tris/HCl pH5,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 3 µM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 8 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 27 µg/Meßpunkt poly-(Glu4Tyr), 0,2 µCi/Meßpunkt 33P-gamma ATP, 1% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH7,0, 10
- 15    µl/Meßpunkt) gestoppt. Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes 33P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die
- 20    Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex<sup>TM</sup> A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem 33P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt. Die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau
- 25    auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA-gestoppte Reaktion) zu hemmen.

**Beispiel 4****Proliferationsassay**

- 5 Kultivierte humane Tumorzellen (MCF7, hormonunabhängige menschliche Mammakarzinomazellen, bezogen von ATCC HTB22; NCI-H460, menschliche nicht kleinzellige Lungenkarzinomazellen, ATCC HTB-177, HCT 116, menschliche Kolonkarzinomazellen, ATCC CCL-247; DU 145, hormonunabhängige menschliche Prostatakarzinomzellen, ATCC HTB-81;
- 10 MaTu-MDR, hormonunabhängige, multiple Arzneimittel resistente menschliche Mammakarzinomzellen, EPO-GmbH, Berlin) wurden in einer Dichte von ca. 5000 Zellen/Messpunkt, je nach Wachstumsgeschwindigkeit der jeweiligen Zellen in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer
- 15 Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit
- 20 der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Messpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von
- 25 100 µl/Messpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Messpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei
- 30 einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Messwerte auf die Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

**Beispiel 5****Carboanhydraseassay**

- 5 Das Prinzip des Assays beruht auf der Hydrolyse von 4-Nitrophenyl Acetat durch Carbonanhydrasen (Pocker & Stone, *Biochemistry*, 1967, 6, 668.), mit anschließender photometrischer Bestimmung des entstandenen Farbstoffs 4-Nitrophenolat bei 400 nm mittels eines 96-Kanal Spektralphotometers.
- 10 2µl der Testverbindungen, gelöst in DMSO (100x der finalen Konzentration), in einem Konzentrationsbereich von 0.03 - 10 µM (final) wurden als Vierfachbestimmungen in die Löcher einer 96-Loch Mikrotiter-Platte pipettiert. Löcher, die Lösungsmittel ohne Testverbindungen enthielten dienten als Referenzwerte (1. Löcher ohne Carboanhydrase zur Korrektur der nicht-
- 15 enzymatischen Hydrolyse des Substrates, und 2. Löcher mit Carboanhydrase zur Bestimmung der Aktivität des nicht-inhibierten Enzyms).
- 188 µl Assaypuffer (10 mM Tris/HCl pH7.4, 80 mM NaCl) ohne oder mit 3 units/Loch an Carboanhydrase I oder II wurden in die Löcher der Mikrotiterplatte pipettiert. Die enzymatische Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µl der
- 20 Substratlösung (1 mM 4-Nitrophenyl Acetat (Fluka #4602), gelöst in wasserfreiem Acetonitril, gestartet (finale Substratkonzentration: 50 µM). Die Platte wurde bei Raumtemperatur 15 min inkubiert. Die Extinktionen wurden photometrisch bei einer Wellenlänge von 400 nm gemessen. Die Enzyminhibition wurde nach Normalisation der Meßwerte auf die Extinktion der
- 25 Reaktionen in den Löchern ohne Enzym (=100% Inhibition) und auf die Extinktion der Reaktionen in den Löchern mit nicht-inhibiertem Enzym (=0% Inhibition) berechnet.
- Die Ergebnisse aus den Beispielen und die Vergleichsdaten sind in den
- 30 nachfolgenden Tabellen 1 bis 3 angegeben. Zum Nachweis der Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Referenzverbindungen und einer strukturähnlichen bekannten Verbindung Bsp.



10 aus WO 00/096888 in Enzymtests verglichen. Das Ergebnis ist in den folgenden Tabellen 1 und 2 aufgeführt. In Tabelle 3 werden die verbesserten Daten der erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zu Verbindung Bsp. 10 aus WO 00/12486 und Acetazolamid dargestellt

5

Tabelle 1

Beispiel-Nr.	Proliferation IC <sub>50</sub> [µM]				
	MCF7	H460	HCT116	DU145	MaTu-ADR
1.0	0.3	1.2	0.4	1.5	1.6
2.0	1.5	0.3	0.3	1.7	0.4
1.3	<0.1	0.14	0.10	0.2	0.17
1.4	0.06	0.06	0.05	0.10	0.08
1.2	0.11	0.03	0.02	0.04	0.04
2.1	0.9				
2.3	0.3	0.4		0.19	0.12
1.23	0.13	<0.1		0.1	<0.1
1.24	<0.1	0.07		0.13	0.08
1.25	<0.1				
1.31	0.2	0.18		0.3	0.7
1.41	0.08	0.07		0.09	0.07
1.42	0.15	<0.1		0.17	<0.1
1.7	1.1				
1.26	0.06	0.03		0.07	0.04
1.27	0.06	0.02		0.13	0.03
1.10	0.5	0.7		0.8	0.8
1.39	0.3	0.3		0.3	0.9
1.33	1				
1.35	0.11	0.12		0.12	0.3
1.34	0.8				
1.40	0.11	0.17		0.18	0.3
1.63	0.9				

1.48	0.3	0.3		0.4	0.6
1.54	0.11	0.12		0.19	0.07
1.11	0.1	<0.1		<0.1	0.1
1.9	0.1	0.11		0.1	0.1
1.12	0.2	0.4		0.3	2.8
1.6	0.14	<0.1		<0.1	<0.1
1.37	0.17	<0.1		0.16	0.3
1.57	<0.1	0.12		0.11	0.09
1.49	0.3	0.4		0.3	0.6
1.50	1.2				
1.55	0.3	0.3		0.3	0.15
1.56	0.02	0.1		0.07	0.05
1.46	0.2	0.11		0.17	0.2
1.47	0.6	0.6		0.6	0.8
1.16	0.18	0.2		0.19	4.0
1.20	0.2	0.4		0.4	2.1
1.38	0.12	0.06		0.13	0.4
1.36	0.14	0.12		0.17	1.2
1.51	0.08	0.05		0.05	0.06
1.60	0.06	0.04		0.04	0.04
1.14	0.09	0.10		0.09	0.11
1.15	0.18	0.2		0.3	0.3
1.32	0.19	0.18		0.3	0.6
1.28	0.17	0.12		0.2	0.2
3.4	1.0				
3.5	0.12	0.05		0.06	0.03
1.58	0.06	0.03		0.03	0.04
1.59	0.11	<0.1		<0.1	<0.1
3.0	0.5				
3.6	0.08	0.02		0.02	0.02
3.7	0.1	<0.1		<0.1	<0.1
3.8	0.4	0.3		0.3	0.19

3.1	0.4				
1.29	0.17				
1.30	0.17				
3.10	0.4				
3.9	1.0				
1.18	<0.1				
1.21	<0.1				
1.52	<0.1				
1.53	0.3				
1.19	<0.1				
1.43	<0.1				
1.44	0.13				
Bsp. 10 aus WO 02/096888	0.4	0.6	0.4	0.7	0.8

Tabelle 2

5

Beispiel-Nr.	CDK2/CycE IC <sub>50</sub> [nM]	CDK1/CycB IC <sub>50</sub> [nM]	VEGF-R2 IC <sub>50</sub> [nM]
2.0	16	110	70
1.0	<10	79	40
1.3	6	10	140
1.4	10	13	340
1.2	20	130	48
2.1	390	>1000	74
2.3	33	160	61
1.23	6	8	75
1.24	8	5	150
1.25	3	2	70
1.31	9	27	140
1.41	2	2	76

1.42	2	5	64
1.7	>1000	>1000	240
1.26	4	2	31
1.27	4	3	97
1.10	>1000	>1000	910
1.39	19	49	150
1.33	51	200	450
1.35	42	96	94
1.34	28	110	530
1.40	14	21	110
1.63	63	200	89
1.48	7	16	270
1.54	5	8	69
1.11	25	44	83
1.9	4	5	49
1.12	49	160	160
1.6	8	14	29
1.37	48	63	57
1.57	4	8	66
1.49	9	15	470
1.50	9	44	230
1.55	27	45	79
1.56	24	68	32
1.46	4	11	340
1.47	6	27	300
1.16	130	170	130
1.20	54	160	820
1.38	78	75	59
1.36	11	43	92
1.51	4	5	26
1.60	4	4	39
1.14	4	7	69

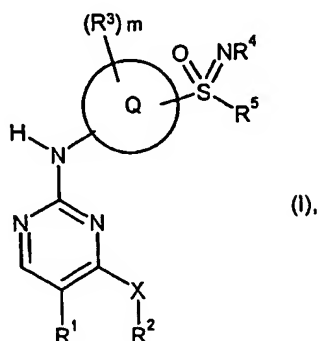
1.15	4	25	59
1.32	12	16	56
1.28	7	14	37
3.4	41	72	250
3.5	8	17	150
1.58	7	4	45
1.59	7	9	48
3.0	16	49	170
3.6	18	22	200
3.7	11	19	110
3.8	27	91	>1000
3.1	33	97	120
1.29	4	7	16
1.30	6	15	29
3.10	4	18	
3.9	8	55	
1.18	3	3	
1.21	6	5	
1.53	4	11	
1.19	3	7	
1.44	2	5	
Bsp. 10 aus WO 02/096888	<10	90	200

Tabelle 3

Beispiel-Nr.	Inhibition der humanen Carboanhydrase-2 IC <sub>50</sub> [nM]
Bsp. 1.0	>10000
Bsp. 2.0	>10000
Acetazolamid	51
Bsp. 10 aus WO 02/096888	190

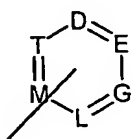
- 5 Tabellen 1 und 2 zeigen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zyklin-abhängige Kinasen und/oder VEGF-Rezeptortyrosinkinasen im nanomolaren Bereich inhibieren und somit die Proliferation der Tumorzellen und/oder die Tumorangiogenese inhibieren können.
- Tabelle 3 zeigt, dass erfindungsgemäße Substanzen im Gegensatz zu
- 10 Verbindungen aus dem Stand der Technik, wie z.B. Acetazolamid oder Bsp. 10 aus WO02/096888, das den engsten Stand der Technik darstellt, keine meßbare Carboanhydrase Inhibition aufweisen und somit eine möglichen Nebenwirkung, die auf die Carboanhydraseinhibierung zurückzuführen sein könnte, nicht mehr aufweisen.
- 15 Insofern belegen die vorgenannten Tabellen, dass die erfindungsgemäßen Substanzen im Vergleich zum Stand überlegen sind.

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

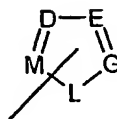


5 in der  
Q

für die Gruppe



oder



D, E, G,

10

L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen,

R<sup>1</sup>

für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CN, Nitro oder für die Gruppe -COR<sup>8</sup> oder -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup>

15

für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Amino, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-AlkylOAc, Carboxy, Aryl,

20

Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Heteroaryl, Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> oder mit der Gruppe -R<sup>6</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und das Phenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

25

- 5 Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann, und der Ring des C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyls und das C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und / oder durch ein oder mehrere -C(O)- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und / oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 10 X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)- steht,
- oder
- 15 X und R<sup>2</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,
- 20 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder für die Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht,
- m für 0 - 4 steht,
- 25 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, Trimethylsilanyl (TMS), tert.-Butyl-dimethylsilanyl (TBDMS), tert.-Butyl-diphenylsilanyl (TBDPS), Triethylsilanyl (TES) oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,
- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder mit der



Gruppe  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{COR}^8$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  oder  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$

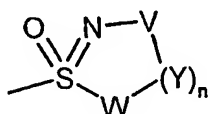
$\text{R}^5$

substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl oder  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl, steht, für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl, Halogen oder der Gruppe  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkynyl oder  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl steht,

5

oder

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  gemeinsam einen  $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -Cycloalkylring der Gruppe



10

bilden kann, wobei

V, W und Y jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkoxy oder  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiertes  $-\text{CH}_2-$  steht, wobei  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl oder  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkoxy substituiert sein kann und/ oder durch ein oder mehrere  $-\text{C}(\text{O})-$  Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,

15

20

$\text{R}^6$

für einen Heteroaryl oder einen  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl-Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, steht,

25

$\text{R}^7$

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) oder  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl oder Aryl steht,

30

$\text{R}^8$

für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio, Benzoyl oder  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  steht,

$R^9$  und  $R^{10}$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Dihydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Phenyl, Heteroaryl oder für die Gruppe –  $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ ,  $-CNHNH_2$  oder  $-NR^9R^{10}$  stehen,

5 oder

$R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere  $-C(O)-$  Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht und

10

$n$  für 1 – 6 steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren

15

und/oder Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

$Q$  für Aryl steht,

$R^1$  für Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $CF_3$ , CN, Nitro oder für die Gruppe  $-COR^8$  oder  $-O-C_1-C_6$ -Alkyl steht,

20

$R^2$  für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Amino, Cyano,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$ -Cycloalkyl,  $-C_3-C_{10}$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $-NHC_1-C_6$ -Alkyl,  $-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyl,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-COR^8$ ,  $C_1$ - $C_6$ -AlkylOAc, Carboxy, Aryl,

25

Heteroaryl,  $-(CH_2)_n$ -Aryl,  $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ - $R^8$ ,  $-(CH_2)_nPO_3(R^8)_2$  oder mit der Gruppe  $-R^6$  oder  $-NR^9R^{10}$

30

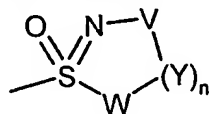
substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und das Phenyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl,  $-(CH_2)_n$ -Aryl und  $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich

- oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann, und der Ring des C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyls und das C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und / oder durch ein oder mehrere -C(O)- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und / oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 5
- 10 X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)- steht,
- oder
- X und R<sup>2</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 15 verschieden mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,
- R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder für die Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
- 20 gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder der Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht,
- m für 0 - 4 steht,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>,
- 25 Trimethylsilanyl (TMS), tert.-Butyl-dimethylsilanyl (TBDMS), tert.-Butyl-diphenylsilanyl (TBDPS), Triethylsilanyl (TES) oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder mit der
- 30 Gruppe -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, steht,

$R^5$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, Halogen oder der Gruppe  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl steht,

5 oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam einen  $C_5$ - $C_{10}$ -Cycloalkylring der Gruppe



bilden kann, wobei

10  $V$ ,  $W$  und  $Y$  jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy oder  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $-CH_2-$  steht, wobei  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $-NR^9R^{10}$  oder  $C_1$ - $C_{10}$ -

15 Alkoxy substituiert sein kann und/ oder durch ein oder mehrere  $-C(O)-$  Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,

20  $R^6$  für einen Heteroaryl oder einen  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl-Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, steht,

25  $R^7$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) oder  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Aryl steht,

$R^8$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Benzoyl oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

30  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Dihydroxy- $C_1$ -

C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, Heteroaryl oder für die Gruppe –  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, –CNHNH<sub>2</sub> oder –NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> stehen,

oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring bilden, der  
gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff  
und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder  
durch ein oder mehrere –C(O)- Gruppen im Ring  
unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder  
mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein  
können, steht und  
n für 1 – 6 steht,  
bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren  
und/oder Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, in  
der

Q für Phenyl steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CN, Nitro oder für  
die Gruppe –COR<sup>8</sup> oder –O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach,  
gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,  
Amino, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, –NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, –  
C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, –NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, –N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyl,  
–CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, –COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-AlkylOAc, Carboxy, Aryl,  
Heteroaryl, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Heteroaryl, Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
R<sup>8</sup>, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> oder mit der Gruppe –R<sup>6</sup> oder –NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>  
substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-  
C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und das Phenyl, C<sub>3</sub>-  
C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl und –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich  
oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

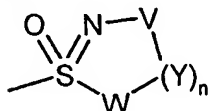
- Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-\text{CF}_3$  oder  $-\text{OCF}_3$  substituiert sein kann, und der Ring des  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyls und das  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und / oder durch ein oder mehrere  $-\text{C}(\text{O})$ - Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und / oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 5
- X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe  $-\text{NH}$ -,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl})$ - steht,
- 10
- oder
- X und  $\text{R}^2$  gemeinsam einen  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, Halogen oder der Gruppe  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiert sein kann,
- 15
- $\text{R}^3$  für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  oder für die Gruppe  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder der Gruppe  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy steht,
- 20
- m für 0 - 2 steht,
- $\text{R}^4$  für Wasserstoff oder für die Gruppe  $-\text{COR}^8$ ,  $\text{NO}_2$ , Trimethylsilanyl (TMS), tert.-Butyl-dimethylsilanyl (TBDMS), tert.-Butyl-diphenylsilanyl (TBDPS), Triethylsilanyl (TES) oder  $-\text{SO}_2\text{R}^7$  steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio, Cyano,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Hydroxyalkyl,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkynyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl oder mit der
- 25
- 30 Gruppe  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{COR}^8$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  oder  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl, steht,

$R^3$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, Halogen oder der Gruppe  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl steht,

5

oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam einen  $C_5$ - $C_{10}$ -Cycloalkylring der Gruppe



bilden kann, wobei

10

V, W und Y jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy oder  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $-CH_2-$  steht, wobei  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $-NR^9R^{10}$  oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy substituiert sein kann und/ oder

15

durch ein oder mehrere  $-C(O)-$  Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,

20

$R^6$  für einen Heteroaryl oder einen  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl-Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, steht,

25

$R^7$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) oder  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Aryl steht,

$R^8$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Benzoyl oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

30

$R^9$  und  $R^{10}$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Dihydroxy- $C_1$ -

C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, Heteroaryl oder für die Gruppe –  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CNHNH<sub>2</sub> oder –NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> stehen,

oder

- 5 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Ring bilden, der  
gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff  
und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder  
durch ein oder mehrere –C(O)- Gruppen im Ring  
unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder  
mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein  
10 können, steht und  
n für 1 – 6 steht,  
bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren  
und/oder Salze.

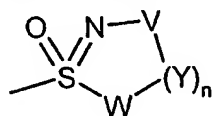
- 15 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorgehenden  
Ansprüche, in der  
Q für Phenyl steht,  
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Halogen, CN, NO<sub>2</sub> oder CF<sub>3</sub> steht,  
R<sup>2</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
20 verschieden mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder mit der Gruppe -COR<sup>8</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl steht,  
X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- steht,  
R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder gegebenenfalls ein-  
25 oder mehrfach mit Halogen oder Hydroxy substituiertes C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht,  
m für 0 - 2 steht,  
R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe NO<sub>2</sub>, –CO-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>  
oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
30 verschieden mit Halogen oder Hydroxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-  
Alkyl steht,



$R^9$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl steht,

oder

5  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam einen  $C_5$ - $C_{10}$ -Cycloalkylring der Gruppe



bilden kann, wobei

V, W und Y jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy oder  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $-CH_2-$  steht, wobei  
 10  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy ebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  $-NR^9R^{10}$  oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy substituiert sein kann und/ oder durch ein oder mehrere  $-C(O)-$  Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder  
 15 gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,

$R^7$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder steht,

20

$R^8$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein kann, steht,

n für 1 steht,

25

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorgehenden Ansprüche, in der

30

Q für Phenyl steht,

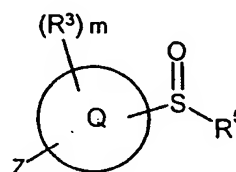
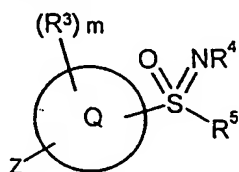
$R^1$  für Wasserstoff oder Halogen steht,

- $R^4$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl oder mit der Gruppe  $-COR^8$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkinyl oder Aryl steht,
- 5      X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe  $-NH-$  steht,
- $R^3$  für Wasserstoff, Halogen oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy steht,
- m für 0 - 2 steht,
- 10       $R^4$  für Wasserstoff oder für die Gruppe  $NO_2$ ,  $-CO-R^8$ ,  $-SO_2R^7$  oder für  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl steht,
- $R^5$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl steht,
- 15       $R^7$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe Trimethylsilanyl (TMS) substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder steht,
- $R^8$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein kann, steht,
- 20      bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze.

6. Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorgehenden
- 25      Ansprüchen, in der
- Q für Phenyl steht,
- $R^1$  für Wasserstoff oder Halogen steht,
- $R^2$  für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Methyl, Methoxy, Ethinyl oder mit der Gruppe  $-COH$  oder  $-COCH_3$  substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkinyl oder Aryl steht,
- 30      X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe  $-NH-$  steht,
- $R^3$  für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder  $-CF_3$  steht,

- m für 0 - 2 steht,  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Methyl oder für die Gruppe NO<sub>2</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 oder -SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> steht,  
 R<sup>5</sup> für Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, -(CH<sub>2</sub>)-  
 5 Cyclopropyl oder Hydroxyethyl steht,  
 bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren  
 und/oder Salze.

7. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb)



10

(IIa), oder

(IIb),

- in der Z für -NH<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub> steht und m, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in der  
 allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren  
 Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze als  
 15 Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen  
 Formel (I).

8. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb),  
 gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass

20

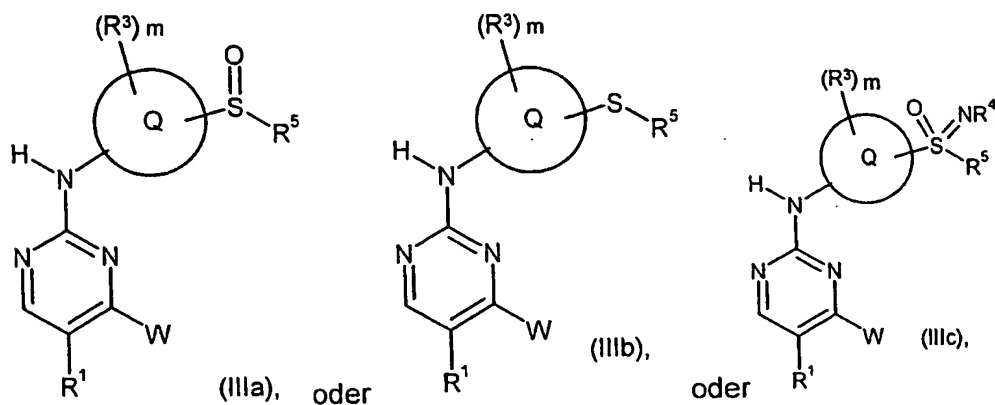
m für 0 - 2 steht,

R<sup>3</sup> für Halogen oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  
 Halogen substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für die Gruppe NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -CO-R<sup>8</sup>  
 oder für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl steht, wobei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die in der  
 25 allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung hat, und

R<sup>5</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy  
 substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht.

9. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel (IIIa), (IIIb) oder (IIIc)



5

in der W für Halogen, Hydroxy oder  $X-R^2$  steht und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , m und X die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I).

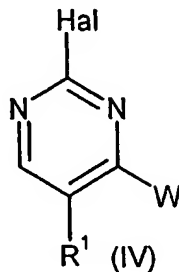
10

10. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel (IIIa), (IIIb) oder (IIIc), gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  für Halogen steht,  
 15  $X$  für  $-NH-$  steht,  
 $R^2$  für gegebenenfalls ein oder mehrfach mit Hydroxy substituiertes  $C_1-C_{10}$ -Alkyl steht,  
 $m$  für 0 steht und  
 $R^5$  für  $C_1-C_{10}$ -Alkyl steht.

20

## 11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



in der

- 5 Hal für Halogen, Y für Halogen, Hydroxy oder  $X-R^2$  steht und  $R^1$ ,  $R^2$  und X die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und/oder Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I).

10

12. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 11, in der

X für Sauerstoff, Schwefel oder  $-NH-$  steht,

$R^1$  für Halogen steht,

- 15  $R^2$  für gegebenenfalls mit Hydroxy,  $C_1-C_6$ -Alkoxy oder mit der Gruppe  $-CO-R^8$  substituiertes  $C_1-C_{10}$ -Alkyl oder  $C_2-C_{10}$ -Alkynyl steht, wobei  $R^8$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung hat.

- 20 13. Pharmazeutische Mittel umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6.

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung  
25 von Krebs, Angiofibroma, Arthritis, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, Crohn-Krankheit, Endometriose, fibrotische Erkrankungen, Hämangioma, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen,

- nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen, sowie von Verletzungen des Nervengewebes, viralen Infektionen, zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.
- 10 15. Verwendung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass unter Krebs solide Tumoren, Tumor- oder Metastasenwachstum, Kaposi Sarkom, Morbus Hodgkin und Leukämie, unter Arthritis, rheumatoide Arthritis, unter Augenerkrankungen, diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, 15 unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter fibrotische Erkrankungen, Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, 20 unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Arteriosklerosen und Restenosen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, 25 unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, 30 und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

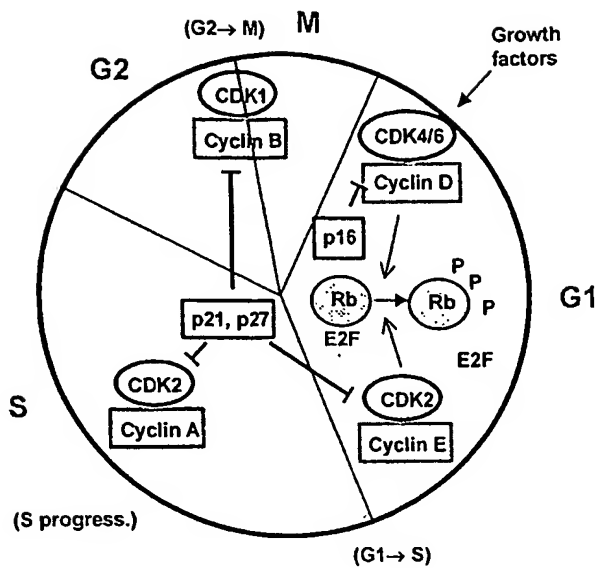
16. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 enthalten.
17. Arzneimittel gemäß Anspruch 16, die zusätzlich geeignete  
5 Formulierungs- und Trägerstoffen enthalten.
18. Arzneimittel gemäß Anspruch 16 oder 17, zur Behandlung Krebs,  
Angiofibroma, Arthritis, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen,  
Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, Crohn-Krankheit,  
10 Endometriose, fibrotische Erkrankungen, Hämangioma, kardiovaskulären  
Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen  
Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen  
Erkrankungen, sowie von Verletzungen des Nervengewebes, und viralen  
Infektionen und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach  
15 Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem  
Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von  
Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur  
Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und  
bei Kontaktdermatitis.
- 20
19. Arzneimittel zur Verwendung gemäß Anspruch 18, wobei unter Krebs  
solide Tumoren, Tumor- oder Metastasenwachstum, Kaposi Sarkom,  
Morbus Hodgkin und Leukämie,  
unter Arthritis, rheumatoide Arthritis, unter Augenerkrankungen,  
25 diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,  
unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose,  
unter fibrotische Erkrankungen, Leberzirrhose, mesangialzellproliferative  
Erkrankungen, Arteriosklerose,  
unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten  
30 hervorgerufene Erkrankungen,  
unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, wie z. B. Stent-  
induzierte Restenose, Arteriosklerosen und Restenosen,  
unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, diabetische

- Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.
20. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 und/oder der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 13 als Inhibitoren von Zyklin-abhängigen Kinasen.
21. Verwendung gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.
22. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 und/oder der pharmazeutischen Mittel gemäß einem der Ansprüche 13 als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 $\beta$ ).
23. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 und/oder der pharmazeutischen Mittel gemäß einem der Ansprüche 13 als Inhibitoren der VEGF-Rezeptortyrosinkinasen.
24. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 und/oder der pharmazeutischen Mittel gemäß einem der Ansprüche 13 als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen und der VEGF-Rezeptortyrosinkinasen.



25. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.
- 5
26. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, und Arzneimittel gemäß mindestens einem der Ansprüche 16 bis 18 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.
- 10 27. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.
- 15 28. Verwendung des pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 13 in Form eines Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

Fig 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/011661

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/48 C07D239/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/076437 A (SCHERING AG) 18 September 2003 (2003-09-18) cited in the application page 1, line 4 - line 6 Seite 1, Formel (I) page 3, line 23 - line 25 page 26, line 9 - line 22 examples	1-28
A	WO 02/096888 A (SCHERING AG) 5 December 2002 (2002-12-05) cited in the application page 1, line 4 - line 6 Seite 2, Formel (I) page 3, line 17 - line 19 page 23, line 18 - line 31 examples 233-237	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2005

Date of mailing of the international search report

21/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 18-25, 27 and 28 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011661

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03076437	A	18-09-2003	DE	10212100 A1		23-10-2003
			DE	10255984 A1		12-08-2004
			WO	03076437 A1		18-09-2003
			EP	1483260 A1		08-12-2004
			US	2004063737 A1		01-04-2004
<hr/>						
WO 02096888	A	05-12-2002	DE	10127581 A1		02-01-2003
			DE	10212098 A1		23-10-2003
			BR	0209774 A		01-06-2004
			CA	2449118 A1		05-12-2002
			WO	02096888 A1		05-12-2002
			EP	1392662 A1		03-03-2004
			JP	2004535414 T		25-11-2004
			NZ	529654 A		19-12-2003
			US	2004102630 A1		27-05-2004
US	2004224966 A1		11-11-2004			
<hr/>						

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

/EP2004/011661

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D239/48 C07D239/47

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/076437 A (SCHERING AG) 18. September 2003 (2003-09-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 4 - Zeile 6 Seite 1, Formel (I) Seite 3, Zeile 23 - Zeile 25 Seite 26, Zeile 9 - Zeile 22 Beispiele	1-28
A	WO 02/096888 A (SCHERING AG) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 4 - Zeile 6 Seite 2, Formel (I) Seite 3, Zeile 17 - Zeile 19 Seite 23, Zeile 18 - Zeile 31 Beispiele 233-237	1-28



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Januar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/01/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl die Ansprüche 18-25, 27 und 28 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011661

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03076437	A	18-09-2003	DE	10212100 A1	23-10-2003
			DE	10255984 A1	12-08-2004
			WO	03076437 A1	18-09-2003
			EP	1483260 A1	08-12-2004
			US	2004063737 A1	01-04-2004
WO 02096888	A	05-12-2002	DE	10127581 A1	02-01-2003
			DE	10212098 A1	23-10-2003
			BR	0209774 A	01-06-2004
			CA	2449118 A1	05-12-2002
			WO	02096888 A1	05-12-2002
			EP	1392662 A1	03-03-2004
			JP	2004535414 T	25-11-2004
			NZ	529654 A	19-12-2003
			US	2004102630 A1	27-05-2004
			US	2004224966 A1	11-11-2004